Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. J. Ströder

Untersuchungen zur Nebennierenrindenfunktion im Säuglingsalter

Habilitationsschrift

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der Venia legendi

für das Fach der

Kinderheilkunde

vorgelegt von

Dr. med. Hans Zeisel

Würzburg 1956

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. J. Ströder)

Untersuchungen zur Nebennierenrindenfunktion im Säuglingsalter

von

H. Zeisel
Privatdozent für Kinderheilkunde

mit 33 Abb. und 5 Tab.

19 56

BASEL (Schweiz) S. KARGER NEW YORK

Habilitationsschrift
2. 5. 56

Erscheint gleichzeitig als

Bibliotheca Paediatrica

Supplementa ad

Annales Paediatrici

Jahrbuch für Kinderheilkunde — International Review of Pediatrics
Revue Internationale de Pédiatrie

Redactor: E. FREUDENBERG, Basel

Fasc. 63

Gedruckt mit Unterstützung
der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen

©

Printed in Switzerland by Friedrich Reinhardt AG., Basel

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung 5

II. Historisches über die Nebennieren 5

III. Die Nebennierenrinde des Erwachsenen 6
1. Anatomie 6
2. Physiologie 6
3. Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Tätigkeit der Nebennierenrinde beim Erwachsenen 9

IV. Die Nebennierenrinde des Säuglings 10
1. Anatomie 10
2. Physiologie 16
3. Untersuchungen über die Tätigkeit der Nebennierenrinde beim Säugling 17
A) Steroidausscheidung im Harn des Säuglings 19
1. Eliminierung der Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn des ausgetragenen Säuglings 19
2. Eliminierung der Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Frühgeburten 29
3. Abweichende Eliminationstypen 37
B) Reaktionsabläufe unter Zufuhr von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) 46
1. Reaktionsabläufe bei ausgetragenen Säuglingen 50
2. Reaktionsabläufe bei Frühgeburten 53
3. Reaktionsabläufe bei ACTH-Zufuhr unter besonderen Bedingungen 62
C) Dystrophie des Säuglings und Rindenfunktion 67
D) Pylorospasmus sowie Pseudopylorospasmus und Adrenocortex . 76
E) Säuglingsekzem und Nebennieren 81
F) Akute Ernährungsstörungen und Infektsituationen, Tätigkeit der Rinde 83
4. Zusammenfassende Darstellung der Tätigkeit der Nebennierenrinde beim Säugling auf Grund der durchgeführten Untersuchungen und deren Ergebnisse 87

V. Literaturverzeichnis 91

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549811_0081

I. Einleitung.

Anatomie und Histologie zeigen, daß beim Säugling besondere und im Laufe des Erstjahres wechselnde Verhältnisse in Größe und Struktur der Nebennierenrinde vorliegen. Es war also angezeigt, mit neuen Untersuchungsmethoden die Tätigkeit des Rindenorgans zu überprüfen. So wurden von uns (*Zeisel, Ströder* u. Mitarb.) im Jahre 1951 Untersuchungen zur Beurteilung der Rindenfunktion beim Säugling begonnen; über einige Ergebnisse wurde bereits berichtet. Die Untersuchungen wurden von mir weitergeführt und im Vergleich mit der Tätigkeit der Adrenocortex beim Erwachsenen sollen die Ergebnisse dargestellt werden.

II. Historisches über die Nebennieren.

Wenn auch die Anatomie eine fast zweitausendjährige Geschichte hinter sich hat, die Nebennieren blieben lange unbekannt. Sie wurden zum ersten Male von *Bartholomeo Eustachio* 1563/64 beschrieben. *Casserio* nannte die Organe «renes succenturiati», eine Bezeichnung, die man mit «Nebennieren» verdeutschen könnte. — Die Funktion des Organs wurde 1855 von *Addison* aufgeklärt, der auf ein charakteristisches Krankheitsbild bei Zerstörung der Nebennieren hinwies. Der Wirkstoff des Markes (*Takamine, Aldrich* und *Scholz*) erwies sich zur Behandlung ungeeignet. Zellen der Rinde mußten demnach den lebenswichtigen Stoff bilden. Reindarstellung der Steroidhormone, Synthese der Wirkstoffe, sind mit den Namen *Reichstein, Steiger, Kendall, Wintersteiner* verknüpft. *Hench* erzielte 1949 mit Cortison die verblüffenden Erfolge beim Rheumatismus. Außerdem war es die Lehre vom «Stress» (*Selye*), welche die Nebennierenrinde in den Vordergrund des Interesses stellte. — (Die Darstellung dieses Kapitels wurde nach den Aufzeichnungen von *Abderhalden* vorgenommen.)

Herrn Prof. Dr. *E. Rominger*, Freiburg i. Br., zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

III. Die Nebennierenrinde des Erwachsenen.

1. *Anatomie.*

Die Nebenniere des Menschen wie auch der höheren Wirbeltiere ist ein aus Rinde und Mark einheitlich aufgebautes Organ *(Bachmann).* Bei den Anamniern ist eine Trennung beider Anteile vorhanden. Das Gewicht der beiden Organe beträgt 12 g. Die feingewebliche Struktur der Rinde ergibt eine Zonierung, wobei sich unter der Kapsel die Zona glomerulosa befindet, an diese die Fasciculata sich anschließt und gegen das Mark zu die Zona reticularis zu liegen kommt. Nach *Stieve* zeigt sich der Aufbau in drei Zonen erst mit dem Abschluß der Pubertät, im Kindes- und auch im Greisenalter liegen abweichende Strukturen der Rinde vor. Die histologische Dynamik des Rindenorgans wurde eingehend von *Tonutti* bearbeitet, die Lehre von den Transformationsfeldern aufgebaut.

In den Rindenelementen sind neben der Ascorbinsäure, dem Cholesterin, die Steroidhormone das wichtige chemische Substrat. Der histochemische Nachweis wird mittels geeigneter Methoden geführt, zum Nachweis der Carbonyllipoide die Phenylhydrazin-Reaktion von *Ashbel* und *Seligman* angewandt.

Nach einigen Autoren soll den einzelnen Zonen eine gesonderte Funktion zukommen, indem die Zona glomerulosa die salzaktiven Wirkstoffe bildet, die Fasciculata die Glucocorticosteroide produziert und die Reticularis androgene Wirkstoffe abgibt *(Deane* und *Greep,* 1946/48, *Grollman).*

2. *Physiologie der Nebennierenrinde beim Erwachsenen.*

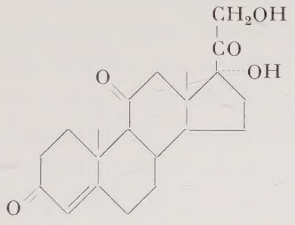
Den Rindenwirkstoffen kommt eine Vielzahl von Leistungen zu, klar läßt sich die wichtige Rolle der Rindensteroide in der Regulierung folgender Funktionen ersehen *(Jores, Thorn, Verzár, Weißbecker):* a) Mineral- und Wasserhaushalt, b) Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel, c) Beeinflussung der Eosinophilie und des lymphoiden Gewebes, d) Androgenaktivität. — *Selye* stellt in seiner Lehre vom «Stress», vom «allgemeinen Adaptationssyndrom» die Tätigkeit der Adrenocortex in den Vordergrund beim Abwehrmechanismus des Organismus.

Die Wirkstoffe der Rinde sind Steroidhormone, diese Abkömmlinge des Sterans, eines hydrierten Vierringsystems — des Zyklopentanophenantren. Viele Rindenhormone sind isoliert worden und in ihrer Struktur bekannt (*Hechter* et al.), nach Auskristalli-

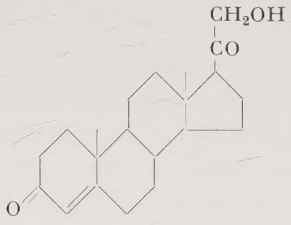
sation aus Rindenextrakten verbleibt aber eine sogenannte «amorphe Fraktion», die noch eine große Anzahl von unbekannten hochaktiven Wirkstoffen enthält. — Die Hauptgruppe der Rindenwirkstoffe sind die vom Pregnen sich ableitenden Corticosteroide (Mineralo- und Glucosteroide); außer diesen werden in der Rinde auch androgene Steroidhormone sowie Östrogene und Progesteron gebildet. Tab. I zeigt die Strukturformeln einiger Steroidverbindungen. 1953 erfolgte durch *Simpson, Wettstein* und *Reichstein* der Bericht über die Darstellung eines neuen hochwirksamen Hormons aus Nebennieren, das Elektrocortin-Aldosteron. Über im Tierexperiment abweichende Wirkungen im Vergleich zum Desoxycorticosteron berichten *Desaulles* et al.

TABELLE I.

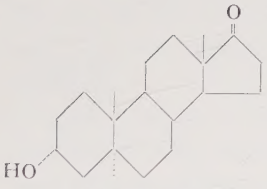
Steroidhormone



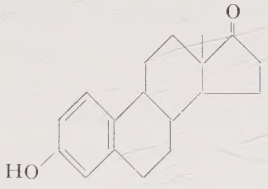
Cortison



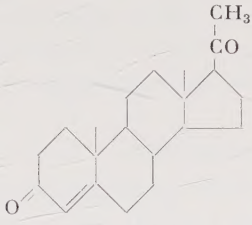
Desoxycorticosteron



Androsteron



Östron



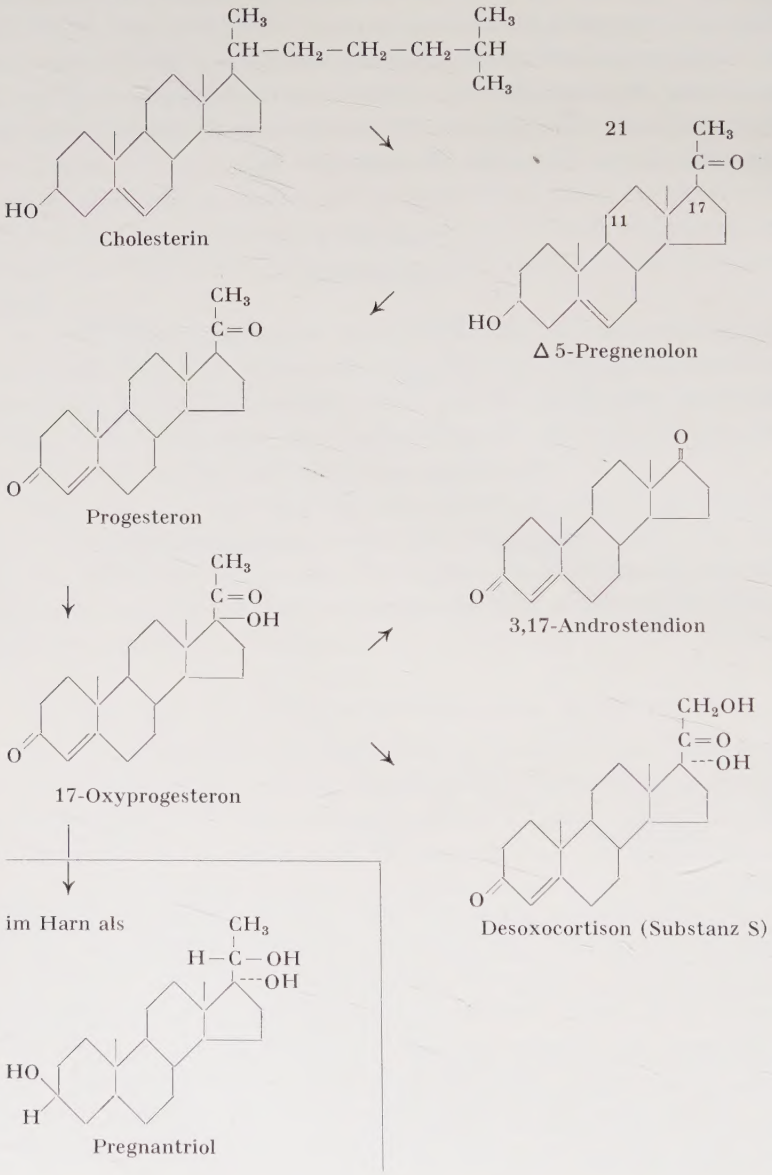
Progesteron

Die Abgabe der Rindenwirkstoffe wird durch ein Proteohormon der Hypophyse, das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) gesteuert (*Evans, Anselmino* und *Hoffmann, Collip, Simpson, Li, Sayers* et al., 1943). Dessen Produktion soll durch den Glucocorticoidspiegel des Blutes reguliert werden (*Ingle* et al., 1938, 1951; *Sayers* und *Sayers*, 1947; *Gemzell*, 1951). Für das Ingangkommen der ACTH-Sekretion in Belastungssituationen soll dem Adrenalin eine Rolle zukommen (*Long, Hume* und *Wittenstein*). Der Aufbau

der Steroidhormone erfolgt dabei aus Acetat, Cholesterin und wird durch Fermentsysteme von Stufe zu Stufe gebracht, wobei der von *Hechter* skizzierte Weg — Tabl. II — beschritten werden soll *(Pincus, Hechter* et al., *Stone* und *Hechter).*

TABELLE II.

Aufbau der Nebennierenrindenhormone aus Cholesterin.



3. *Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der NN-Rindenfunktion beim Erwachsenen.*

Einerseits wird bei diesen Untersuchungen nach Veränderungen gefahndet (Elektrolythaushalt, Kohlenhydratstoffwechsel und Blutbild), wie sie bei Ausfall oder Überfunktion von Rindenwirkstoffen bekannt sind, andererseits werden — da bei leichteren Störungen Abweichungen von der Norm gering sind — Belastungen vorgenommen. Es kommt der *Robinson-Kepler-Power*'sche Versuch oder der von *Cutler-Power-Wilder* zur Anwendung, oder der *Thorn*-Test wird durchgeführt. *Thorn* hatte 1948 gezeigt, daß nach Verabreichung von corticotropem Hormon bei intakter Rinde nach 4 Stunden ein Abfall der zirkulierenden Eosinophilen um mehr als 50% erfolgt. Adrenalin *(Recant-Thorn . . .)* soll zu demselben Effekt führen. Zur Beurteilung der NNR-Funktion soll aber der Adrenalintest keine Anwendung mehr finden *(Thorn,* 1953; *Wolfson),* da Adrenalin-Eosinopenie auch bei einwandfreier NNR-Insuffizienz registriert werden konnte.

Sehr oft werden die im Harn eliminierten Metaboliten der Rindenhormone zur Beurteilung der Rindenfunktion herangezogen. Ihr Nachweis erfolgt im biologischen Test (*Venning* und *Kazmin,* 1946; *Sprechler,* 1949) oder durch chemische Bestimmungsmethoden — beruhend auf charakteristischen Eigenschaften einzelner Hormongruppen — werden die Steroidhormone erfaßt. «Harncorticoide» (*Talbot* et al., 1945; *Heard* und *Sobel, Staudinger* und *Schmeisser, Sprechler, Löwenstein* et al., *Daughaday* et al.) werden als freie lipoidlösliche Verbindungen, oder nach Aufspaltung mit β-Glucuronidase *(Gleen* und *Nelson)* die «Gesamtcorticoide» ermittelt.

Als neutrale 17-Ketosteroide werden vor allem Androsteroide bestimmt, aber auch Abbauprodukte der Corticosteroide Cortison und Hydrocortison (*Sprague* et al., *Liebermann* et al., *Birke, Labhart* et al.) erfaßt. Nach saurer Hydrolyse und Extraktion wird die m-Dinitrobenzolreaktion nach *Zimmermann* vorgenommen. Störende Chromogene werden durch terminale Ausätherung eliminiert *(Ruppert).* An großen Untersuchungsreihen von Erwachsenen wurden von *Hamburger, Robinson, Hailton, Kirk, Kenigsberg* et al. die Normalwerte ermittelt. — Die Fraktionierung der 17-Ketosteroide in α und β konfigurierte Verbindungen erfolgt mittels der Digitoninfällung. Durch das Vorgehen von *Dirscherl* und *Zilliken* oder *Allen* wird der Hauptteil der β-Fraktion — Dehydroisoandrosteron — bestimmt. Der Nachweis der Östrogene wird chemisch

nach *Jailer* (1948) vorgenommen, Pregnandiol und Pregnantriol nach *Bongiovanni* (1953) bestimmt. Chromatographische Analysen der Steroidhormongruppen werden nach dem Vorgehen von *Dingemanse* et al., *Bush, Hübener* et al., *Hoffmann* und *Staudinger,* 1951, 1951a; *Zaffaroni* et al., durchgeführt. Im Blut erfolgt die Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroide nach *Nelson* und *Samuels* als freie Steroidhormone, nach der Methode von *Bongiovanni,* 1954, werden auch die gebundenen Verbindungen ermittelt.

Eine klare Orientierung über die Leistungen der Rinde erfolgt, wenn eine Vielzahl von Reaktionsabläufen unter *ACTH-Zufuhr,* i.m. oder i.v. vorgenommen (*Thorn,* 1953), überprüft wird. Das weiße Blutbild wird verfolgt, die Steroidausscheidung im Harn ermittelt, der Elektrolythaushalt überprüft und die Gesamt-N_2-Eliminierung im Harn bestimmt *(Forsham* et al., *Hills* et al., *McAlpine* et al., *Lewis* und *Wilkins).*

IV. Die Nebennierenrinde des Säuglings.

1. *Anatomie.*

Die Nebennierenrinde des menschlichen Embryo wird in der 4. bis 5. Woche angelegt. Nach *Velican* tritt die Cortex fetalis am 32. Tag der Gravidität auf. Sie soll sich zusammen mit Elementen entwickeln, welche die interstitiellen Zellen der Keimdrüsen liefern. Die Zellen dieser Zone bilden netzartige Verbände, zwischen welchen zahlreiche Blutgefäße verlaufen. Um diese transitorische Zone bildet sich erst später die eigentliche Rinde (zone cortigène) aus. *Keene* und *Hewer* weisen darauf hin, daß die Zellen der NNR zwar aus dem Coelomepithel entstehen, der Ursprungsort für die Zellen der fetalen Cortex aber ein anderer ist, diese Zellen sich auch früher anordnen. Die Elemente der permanenten Cortex erscheinen etwas später und umhüllen die bereits vorher sich differenzierten Zellelemente der fetalen Rinde. *Vines* findet mit der Ponceau-Fuchsin-Färbung eine fuchsinophile Substanz in den fetalen NN-Zellen bei ♂ zwischen der 9. und 20. Woche, beim ♀ zwischen der 15. und 20. Woche. Es soll sich dabei um androgene Wirkstoffe handeln. Im 3. Monat ist die NN des Feten ein großes Organ, nimmt dann an Gewicht weiter zu, um aber relativ kleiner zu werden. Die NN des Neugeborenen sind groß, wiegen 6—8 g. In den letzten beiden Monaten verändert sich der Bau des Organs nicht mehr, so daß die Beschreibung der NN bei Neugeborenen auch für Frühgeburten gelten kann.

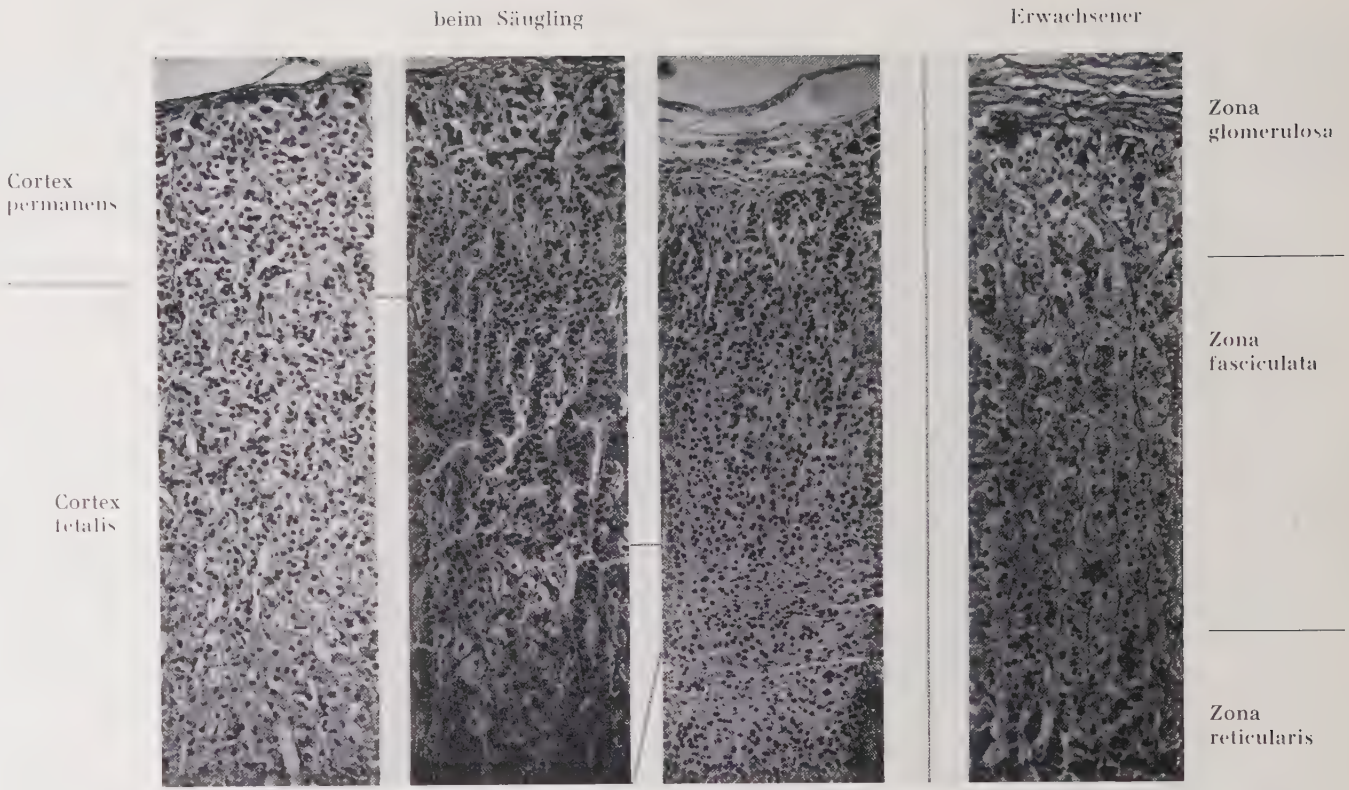


Abb. 1. Histologie der Nebennierenrinde

Die große NN des Neugeborenen hat ein pralles, glattes Aussehen. Auf der Schnittfläche ist eine schmale Außenzone vorhanden, die dunkel aussieht, in der kleine Zellen vorhanden sind und in der ein Kernreichtum imponiert. Die Innenzone hat einen unregelmäßigen Bau, wobei große Zellelemente mit wabigem, häufig fetthaltigem Protoplasma auffallen, die von blutgefüllten Kapillaren netzartig aufgelockert werden. Die Zellen des Markes sind spärlich vertreten. Diese innere Zone verfällt nach der Geburt einem Untergang, eine bindegewebige Schicht tritt an ihre Stelle. Die fetale Innenzone wird auch als fetale Cortex bezeichnet und der Außenzone als Cortex permanens gegenübergestellt (siehe Abb. 1). Fast zur gleichen Zeit haben *Starkel* und *Wegrzynowski, Thomas,* 1911, *Kern, Elliot* und *Armour* den Aufbau des NN des Säuglings beschrieben. Weitere Arbeiten folgten — *Levis* und *Pappenheimer, Hewer, Goldzieher, Grollman, Swinyard, Brenner* — und in den letzten Jahren erfolgte unter der stürmischen Entwicklung der NNR-Physiologie eine erneute Bearbeitung der Fragestellung. Dabei wären die Untersuchungen von *Velican, Erbslöh, McNeill, Moeri, Rotter* und *Tähkä* zu nennen.

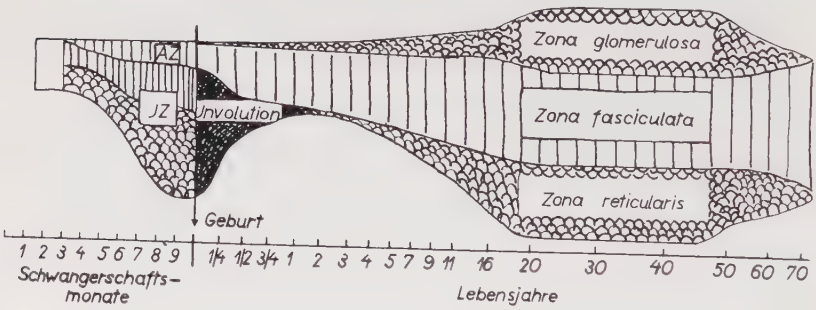


Abb. 2. Lebenskurve der Nebennierenrinde (nach Rotter).

Rotter zeichnet die Lebenskurve der NNR auf Grund seiner eigenen Untersuchungen und denen von *Stiewe,* wie aus der Abb. 2 zu ersehen ist. Eine sehr umfangreiche Studie über die fetale Zone der NN unter Berücksichtigung der bisherigen Literatur und auch der vergleichenden Anatomie verfaßte *Lanman,* 1953b. Die Autoren finden dabei die im Detail von *Kern,* 1911, beschriebene Involution der Innnenzone. Unterschiede ergeben sich aber in der zeitlichen Festlegung des Beginnes dieser Veränderungen und der Beendigung des Umbaues. Nach *Hewer, Veli-*

can beginnt die Involution bereits in den letzten 2—3 Monaten des fetalen Lebens, nach *Moeri* kurz vor der Geburt, nach der Mehrzahl der Autoren nach der Geburt und sie ist bis zum 3. bzw. 4. Lebensmonat praktisch beendet. Der Abbau dieser Zone fehlt nach *Lewis* und *Pappenheimer* bei kongenitaler Lues, nach *Goldzieher* bei kongenitalen Vitien, nach *Gillman* und *Gillman* bei *Negerkindern,* die an einer schweren Ernährungsstörung — Kwashiorkor — sterben, nach *Grollman* beim adrenogenitalen *Syndrom.* Wenn auch andere Autoren diese Befunde nicht bestätigen, so finden sie doch wiederholt bei untersuchten Säuglingsnebennieren ein Bestehenbleiben der fetalen Innenzone auch im postfetalen Leben. Nach den Angaben der einzelnen Autoren, insbesondere von *Tähkä,* soll die Involution im selben Tempo auch bei Frühgeburten erfolgen, nach *Moeri* bei diesen anscheinend langsamer.

Nach *Bachmann* erfolgt die postnatale Involution der NNR nur beim Menschen und einigen Primaten.

Nach der Darstellung von *Benner* steht das Gewicht der Nebennieren in gutem Zusammenhang mit der Länge des Feten. Es wurden 108 Nebennierenpaare beurteilt, die Gruppe umfaßt 44 Totgeburten, 64 hatten nur 2 Tage gelebt. Das Gewicht der Nebennieren steigt erheblich, wenn sich der Fetus der Länge von 50 cm nähert.

Angaben nach *Benner:*

Länge des Feten in cm	Gewicht der NNen in g	Grenzen d. Streuung	Zahl der Fälle
25—30	3,8	2,5— 6,0	4
31—35	3,3	1,5— 5,0	10
36—40	4,0	1,5— 5,7	15
41—45	5,7	2,2—11,0	27
46—50	6,4	2,8—11,0	29
51—55	10,3	4,0—15,0	17

Nach *Tähkä* betragen die Gewichte der Nebennieren bei Ausgetragenen und Frühgeburten im Verlauf des Säuglingsalters folgende Werte:

	Ausgetragene		Frühgeburten	
Alter	Gewicht der NNen in g (Mittelwert)	Anzahl	Gewicht der NNen in g (Mittelwert)	Anzahl
0— 7 Tg.	6,5	28	3,77	48
8—14 Tg.	6,11	13	3,81	12
15—30 Tg.	4,52	16	2,68	7
1— 2 Mo.	4,30	17	2,0	13

(Fortsetzung)

Ausgetragene			Frühgeburten	
Alter	Gewicht der NNen in g (Mittelwert)	Anzahl	Gewicht der NNen in g (Mittelwert)	Anzahl
2— 3 Mo.	3,51	29	3,5	7
3— 4 Mo.	4,10	19	2,75	7
4— 5 Mo.	4,03	22	3,22	2
5— 6 Mo.	4,64	16	—	—
6— 9 Mo.	4,69	26	3,07	1
9—12 Mo.	4,67	12	—	—

In Abhängigkeit vom Geburtsgewicht stellt sich das Gewicht der NN so dar:

Geburtsgewicht in g	Gewicht der NNen in g (Mittelwert)
800—1249	2,89
1250—1999	4,66
2000—2499	4,31
über 2500	6,23

Gegen Ende der Gravidität nimmt demnach das Gewicht der NN deutlich zu. *Staemmler* extrahierte NN von Feten und bestimmte deren Gehalt an Corticosteroiden. Er fand äußerst stark zunehmende Mengen mit der Länge der Gravidität.

Nach der Geburt erfolgt eine Verkleinerung des Organs, dabei beträgt bei den Ausgetragenen im 3. Monat das Gewicht nur mehr 50% desjenigen beim Neugeborenen, bei den Frühgeburten ist im 2. Lebensmonat der Tiefpunkt mit 50% des NN-Gewichtes im Vergleich zu dem bei der Geburt erreicht.

Wenn ausgetragene Säuglinge in späteren Monaten einen langsamen Anstieg des Nebennierengewichtes aufweisen, erfolgt diese Vergrößerung der NN bei Frühgeburten im dritten Lebensmonat sprunghaft, die Organe bleiben dann aber auf dieser Größe praktisch stehen. Die Zahl der Beobachtungen ist in dieser Gruppe gering und bedingt vielleicht dieses im Vergleich zu den Ausgetragenen abweichende Verhalten.

Nach *Tähkä* verläuft die Involution bei Ausgetragenen und Frühgeburten in gleichem Tempo, wenn es auch in beiden Gruppen Ausnahmen gibt, wobei zeitiger wie auch verspäteter Untergang der fetalen Zone zu registrieren ist. Hatte diese anfangs 80% der Rinde eingenommen, so beträgt der Anteil an der Rinde Ende des 1. Monats nur mehr rund 30%, im 3.—4. Monat 10%. An ihre Stelle ist ein Bindegewebsstreifen getreten. Zur selben Zeit wächst die bleibende Rinde. Nach *Moeri* beträgt die Ausdehnung der blei-

benden Rinde bei jungen Feten nur einige Zellreihen. Eine Verbreiterung durch zusätzliche Zellreihen erfolgt weiterhin bei Wachstum und Entwicklung der Frucht. Nach *Benner* tritt Verdoppelung der Außenzone bis zur 3. Lebenswoche ein; bis zum Ende des ersten Lebensmonates ist das Dreifache an Ausdehnung erreicht. Nach *Emery* et al. nimmt die Dicke der «Erwachsenen-Rinde» in den ersten 4 Lebenstagen langsam zu, dann erfolgt für ungefähr eine Woche ein rapides Wachstum, um anschließend für viele Monate in einen stabilen Zustand überzugehen.

Kloos und *Staemmler* berichten über Untersuchungen der NN bei Feten und Neugeborenen. Sie bestimmten den Corticosteroidgehalt der NN und fanden, daß er mit der Länge der Gravidität und so mit dem Alter der Frucht größer wird. Durch Messungen der Außenzone als persistierendem Rindenanteil, durch Verfolgung der morphokinetischen Reaktionen in diesem Rindengebiet (Kernvolumenmessung) sowie Extraktion des Corticosteroidgehaltes werden Rückschlüsse auf die Tätigkeit des Organs, vor allem nach der Geburt, gemacht. Eine sehr schmale, gering entfaltete Außenzone wird als «histologischer Dyscorticismus» bezeichnet, dieser oft bei Frühgeburten angetroffen.

Abweichungen von Größe und Struktur der Rinde wurden beim adrenogenitalen Syndrom und den Anencephalen gefunden. Im ersteren Fall liegen große hirnrindenwindungsähnliche NN vor, die Innenzone ist breit (*Fibiger, Debré, Gierke, Blackman* u. a.). Die vermehrte Androgenproduktion dieser Organe veranlaßte die Annahme, daß es sich bei der fetalen Innenzone um eine androgene Zone handle. Vergleiche mit der X-Zone der Maus wurden angestellt (*Grollman, Blackman, Broster* und *Vines, Howard*). Diese reticuläre X-Zone der Maus wurde durch *Jones* erneut einer experimentellen Untersuchung unterzogen, Virginelle weibliche, vor der Pubertät kastrierte männliche Mäuse — wo die X-Zone normalerweise vorhanden ist — und nach der Pubertät kastrierte Tiere, wo die X-Zone erneut auftritt, wurden hypophysektomiert. Die Glomerulosa der NN zeigte wenig Veränderungen, die Fasciculata und X-Zone wurden deutlich schmäler. Zugeführtes ACTH stimulierte die Fasciculata, konnte aber die Degeneration der X-Zone nicht aufhalten. Mehrere Gonadotropine wurden getestet. Eines davon stimulierte die X-Zone, die Fasciculata blieb schmal. Dieses Gonadotropin enthielt größere Mengen an LH (luteinisierendes Hormon) und geringe Mengen an FSH (follikelstimulierendes Hormon). Ein anderes Hormon mit Überwiegen des FSH und nur

geringem LH-Anteil hatte keinen Effekt auf die X-Zone. Andererseits sind die NN bei Anencephalie klein, die Innenzone gering ausgeprägt. *McNeill* betont, daß die schmale Innenzone keine Degenerationserscheinungen aufweist, ihre geringe Ausdehnung also nicht durch vorzeitige Degeneration bedingt sein kann. Dabei weist *Meyer* darauf hin, daß jüngere anencephale Feten eine normale fetale Cortex haben, die geringe Ausdehnung derselben also nur bei älteren Feten anzutreffen ist. Die Beobachtung über das Vorliegen von kleinen Nebennieren bei Anencephalen wurde bereits von *Hewson* († 1778) gemacht, später wiederholt bestätigt *(Armour* und *Eliot, Kern, Mayer, Goldzieher, Grollman, Angavine, Kloos* und *Staemmler).* Da bei diesem Zustandsbild die Hypophyse und der Hypothalamus mehr oder minder verändert ist, wird ihnen eine Rolle bei der Entstehung der großen Nebenniere des Feten zugeschrieben. *Wells* berichtet, daß die Hypophyse des Feten bei Ratten für die Entwicklung der NN erforderlich ist. Dekapitation von Feten unter Beibehalten der Gravidität bewirkt, daß sie als Neugeborene kleine Nebennieren haben, im Vergleich zu ihren intakt gebliebenen Geschwistern *(Jost).*

2. *Physiologie der Nebennierenrinde beim Säugling.*

Bereits bei der Darstellung der Anatomie der NNR des Feten, Neugeborenen und Säuglings wurde die Frage nach der Tätigkeit des Organs kurz gestreift. Die fetale Rinde, die nach der Geburt der Involution verfällt, soll nach *Goldzieher* mit der niedrigen Sauerstoffspannung des Feten in Zusammenhang stehen, nach *Grollman, Broster* und *Vines, Blackman* soll ihr eine androgene Funktion zufallen. Nach Untergang dieser Zone steht dem Neugeborenen und Säugling nur die Leistung der Außenzone zur Verfügung, und so war und ist die Frage berechtigt, ob diese in der Lage ist, Funktionen zu erfüllen, wie sie in so umfangreichem Maße von der NNR des Erwachsenen getätigt werden. Zahlreiche Untersuchungen, die Homeostase der Elektrolyte beim Neugeborenen betreffend *(Bruch und McCune, Svendsen, Graham),* ergaben keinen sicheren Hinweis auf einen Ausfall von Rindenwirkstoffen. *Schäfer* weist auf Veränderungen des Blutbildes in der Neugeborenenperiode hin, wo Reaktionsabläufe, wie bei der Anpassung an den Stress-Geburtenvorgang, vorliegen. Andererseits warf die Hypoglykämie beim Neugeborenen die Frage nach einem Ausfall von Nebennierenrindenwirkstoffen auf (*Farquhar, Buttler* et al.). *Joudon,* 1946/46a, weist darauf hin, daß sehr oft in den ersten

Lebenswochen von Kindern Zeichen aufgewiesen werden (niedriger Blutzucker, Durchfälle, fehlende Gewichtszunahme), die auf eine Störung der NNR-Funktion hinweisen. Durch Substitutionstherapie sind diese Zustandsbilder in positivem Sinne zu beeinflussen. *Goldzieher* nimmt an, daß die Labilität des Wasser- und Elektrolythaushaltes bei Säuglingen durch eine Unterfunktion der Rinde in diesem Lebensabschnitt bedingt sei. *Fukas* nimmt eine verminderte Leistung der Rinde vor allem bei Frühgeburten an, zumal unter Rindenhormonbehandlung eine deutlichere Gewichtszunahme eintritt. Ähnlich argumentiert auch *Decio*. *Erbslöh* spricht von einer «Notlagesituation», in der sich der junge Säugling wegen Unterganges der fetalen Rinde befindet.

Aus diesem Grunde war es angezeigt, Untersuchungen vorzunehmen, die einen genauen Einblick in die Tätigkeit der NNR des Säuglings ermöglichen.

3. *Untersuchungen über die Funktion der Nebennierenrinde im Säuglingsalter.*

Das Studium der Frage nach der Physiologie der NNR des Säuglings wurde auf mehreren Wegen beschritten. Als Säuglingsalter wird der Lebensabschnitt von der Geburt bis zum Ende des ersten Lebensjahres bezeichnet. Die Untersuchungen lassen sich folgendermaßen gruppieren:

1. Einmal sollte bei gesunden Säuglingen — ausgetragenen und frühgeborenen — die Eliminierung der Steroidmetaboliten im Harn über das erste Lebensjahr erfaßt werden. Dabei wurde neben den «Harncorticoiden» auch die Gruppe der neutralen 17-Ketosteroide bestimmt.

2. Die Leistungsmöglichkeit und auch weitere Fähigkeit zur Steroidproduktion der NNR des Säuglings, ihre aktuelle und potentielle Reserve, sollte durch zugeführtes ACTH überprüft werden. Da es dabei von Wichtigkeit war, auch das biologische Spektrum dieser produzierten Wirkstoffe zu erfassen, wurden Untersuchungen angeschlossen, die einen Einblick in die Tätigkeit einzelner Hormone oder Hormongruppen ermöglichen. Das weiße Blutbild wurde kontrolliert und der Mineralhaushalt verfolgt sowie die Gesamt-N_2-Ausscheidung im Harn ermittelt.

3. Bei entsprechenden klinischen Zustandsbildern, wo bisher auf Grund von ärztlichen «Eindrücken» eine abweichende Funktion der Rinde angenommen werden konnte, wurde die Steroidausscheidung überprüft, ACTH-Belastung vorgenommen.

4. Bei Infektionen als «Stress-Situation» im Säuglingsalter wurde das weiße Blutbild registriert und die Steroidausscheidung gemessen. Eine eventuelle Aktivierung des Hypophysenvorderlappen-NNR-Systems sollte auf diesem Wege erfaßt werden.

a) *Untersuchungsgut.*

Die Probanden waren, je nach entsprechender Fragestellung, gesunde oder kranke Säuglinge. Ein großer Teil der Säuglinge bei der Bestimmung der Steroidausscheidung im Harn von normalen Probanden stammt aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. Burger) und aus dem Säuglingsheim am Mönchberg in Würzburg (Leiterin: Frau Dr. med. M. Zoepffel). Für das Entgegenkommen sei den Leitern auch an dieser Stelle gedankt.

b) *Untersuchungsmethoden.*

Der Hauptteil der Untersuchungen wurde im 24- oder 48-Stunden-Harn des Säuglings vorgenommen. Das Sammeln des Harnes erfolgte in kleinen Glaskölbchen.

Die einzelnen Bestimmungen wurden nach folgendem Vorgehen durchgeführt:

1. «*Harncorticoide*» wurden als freie, lipoidlösliche, neutrale, reduzierende Verbindungen nach der von *Staudinger und Schmeisser* angegebenen Methode ermittelt. Das leicht abgewandelte Vorgehen wurde von *Zeisel* und *Pressler,* 1953, dargestellt.

2. *Neutrale 17-Ketosteroide* wurden nach *Zimmermann* unter Anwendung der Modifikation von *Ruppert* bestimmt.

3. *Kalium*-Bestimmung im Harn erfolgte unter Anwendung der Fällungsmethode durch Natriumkobaltnitrit *(Rappaport, Hinsberg-Merten).*

4. *Natrium.* Die Bestimmung des Natriums erfolgte anfangs mit der Fällungsmethode mit Zink-Uranyl-Acetat (*Albanese* und *Leim),* später wurde die Bestimmung flammenphotometrisch vorgenommen.

5. *Chlorid*-Bestimmung im Harn wurde nach der Methode von *Scribner* durchgeführt.

6. *Stickstoff* als Gesamt-N_2 im Harn wurde nach *Kjeldahl* bestimmt.

7. *Das weiße Blutbild:* Die Untersuchungen wurden nach der Methode von *Randolph* vorgenommen. Der Autor verwendet 50%-

iges Propylenglycol zur Eliminierung der Erythrocyten, die Anfärbung der Eosinophilen erfolgt mit Phloxin, die der gesamten Leukocyten mit Methylenblau. Beide Zählungen wurden getrennt durchgeführt. Die Differenzierung der weißen Elemente erfolgte unter Anwendung einer stärkeren Vergrößerung in der Zählkammer. 2mal 100 weiße Zellelemente wurden durchgemustert. Die Blutabnahme erfolgte täglich nur einmal und an den verschiedenen Untersuchungstagen immer zur selben Tageszeit, und zwar zwischen 18 und 19 Uhr.

8. *Die mathematische Behandlung der Versuchsergebnisse* wurde nach dem Vorgehen von *Burn, Heite, Martini* und *Muralt* durchgeführt.

A. Steroidausscheidung im Harn des Säuglings.

1. *Die Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn des normalen Säuglings.* Bei der Darstellung der Steroidausscheidung sollen vorerst die Verhältnisse bei Ausgetragenen aufgezeigt werden. In der Neugeborenenperiode wurde oft, wegen sehr geringer Harnmengen, die Sammelperiode auf 48 Stunden ausgedehnt. Die Säuglinge bekamen gleich nach dem Verbringen ins Kinderzimmer das Kölbchen angelegt, doch war sehr oft bereits Harn bei der Geburt gelassen worden. Dabei wäre gleich die Frage aufzuwerfen, ob diese Harnportion noch zur fetalen Periode gehört, die Kinder waren oft noch nicht abgenabelt. Da die Harnproduktion bereits gegen Ende der fetalen Zeit einsetzt, war zu untersuchen, wieweit Steroide auch im Fruchtwasser aufgefunden werden können. Wir sind dieser Frage nachgegangen und haben etliche Male Untersuchungen im Fruchtwasser vorgenommen. Dies konnte nur in besonders gelagerten Fällen geschehen, wo das Fruchtwasser ohne stärkere Verunreinigung mit Blut gewonnen werden konnte, vor allem beim Sprengen der Fruchtblase. Man kann also aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen nur bedingt Schlüsse auf die im Fruchtwasser vorliegenden Steroidmengen ziehen. Außerdem kann die Gesamtmenge des Fruchtwassers nur geschätzt werden.

Jaworski und *Kowalevski* finden im Fruchtwasser höhere Werte an 17-KS bei männlichen Probanden, niedrigere bei Mädchen. *Abt* und *Keller* finden keinen Unterschied nach Geschlecht, ebenso *Philipp* und *Soetber. Kinnuen* vermißt den Unterschied im 17-KS-Gehalt nach dem Geschlecht des Probanden, findet aber den Gehalt an diesen Verbindungen höher nach schwerer Geburt und

Corticoide und 17-Ketosteroide im Fruchtwasser.
(Eigene Bestimmungen.)

			Fruchtwassermenge gewonnene	darin	
	Cort. in γ %	17-KS in mg %	(nicht totale) in ccm	Cort./abs. in γ	17-KS/abs. in mg
♂	340	0,27	400	1360	1,08
♂	126	0,33	1700	2140	5,60
♂	304	—	2500	7600	—
♂	—	0,71	190	—	1,35
♂	—	0,90	200	—	1,80
♀	273	0,31	414	1090	1,28
♀	150	0,28	500	750	1,40
♀	247	0,57	150	370	0,86

deutet diesen Befund als Stress-Folge beim Kinde. Sämtliche Autoren geben den KS-Gehalt des Fruchtwassers in mg/l an.

Über die Steroidausscheidung im Harn des ausgetragenen Säuglings wurde aus unserem Arbeitskreis durch *Ströder, Zeisel* und *Kölitz,* 1952, sowie *Zeisel* und *Pressler,* 1953, berichtet. — Hier wird ein durch Hinzukommen von mehreren Probanden (weiterhin für andere Fragestellungen untersucht) erweitertes Untersuchungsgut beurteilt. In Abb. 3 und Tab. III sind die aufgefundenen Steroidmengen im Harn von Ausgetragenen dargestellt. Das Säuglingsalter wurde dabei in entsprechende Abschnitte aufgeteilt. Bei den Steroiden ist der Normalbereich eingezeichnet, er umfaßt den Mittelwert $\pm 2\sigma$. Zur Charakterisierung des Untersuchungsgutes wurde das Gewicht, die Nahrung, die Harnmenge und deren Kochsalzgehalt mit angeführt. Nur in der Neugeborenenperiode war es möglich, über lange Zeit bei denselben Probanden Harn zu sammeln, und so vom gleichmäßig zusammengesetzten Untersuchungsgut durch sein Älterwerden die Werte für den entsprechenden Lebensabschnitt zu gewinnen. Für die älteren Ausgetragenen handelt es sich bei den Ergebnissen um Werte, die von verschiedenen Säuglingen der entsprechenden Altersgruppe gewonnen wurden. Dabei wurde bei einem Probanden der Harn in der Regel zweimal im Abstand von einigen Tagen oder einer Woche für 24 Stunden gesammelt und das Mittel der Ergebnisse verwertet.

Bei weiblichen Probanden gelang es nur selten, quantitativ den Harn zu erfassen. In den wenigen Fällen lagen aber die ermittelten Werte für beide Steroidgruppen während der einzelnen Abschnitte des Säuglingsalters in derselben Höhe wie beim männlichen Unter-

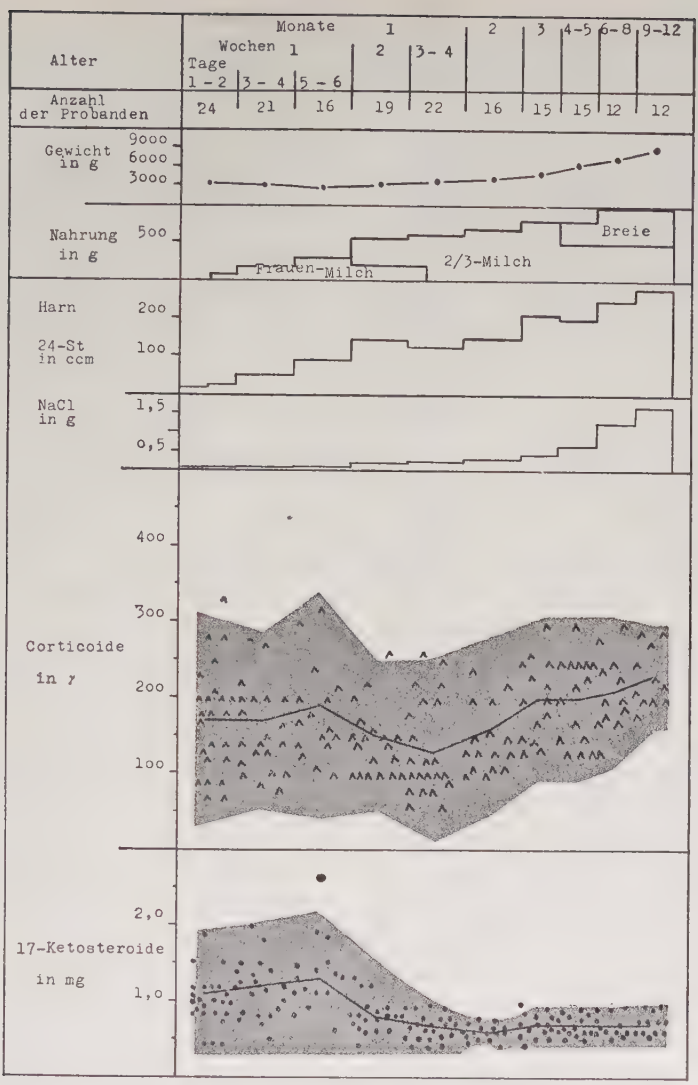


Abb. 3. Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Ausgetragenen.

suchungsgut. Durch das Geschlecht bedingte Unterschiede in der Steroidausscheidung dürften im Säuglingsalter nicht vorliegen.

Betrachtet man die dargestellte Steroidausscheidung im Harn der Ausgetragenen im Verlauf des Säuglingsalters, so fällt vor allem auf, daß bei Zerlegung des Erstjahres in zwei Abschnitte — Geburt bis 4. Lebenswoche; 4. Lebenswoche bis Ende des Säug-

TABELLE III.

Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Ausgetragenen.

(Geburtsgewicht > 2500 g.)

	Alter	1–2 Tage	3–4 Tage	5–6 Tage	2 Wochen	3–4 Wochen	2 Monate	3 Monate	4–5 Monate	6–8 Monate	9–12 Monate
	N	24	21	16	19	22	16	15	15	12	12
	Gewicht in g	3300	3000	2900	3300	3600	4200	5200	6100	7200	9000
	Länge in cm	50	50	51	52	53	56	60	64	68	72
	Nahrung in g	70 FM	160 FM	300 FM	200 FM 300 2/3M	600 2/3M	700 2/3M	800 2/3M	Breie 500 2/3M	Breie 500 2/3M	Breie 500 2/3M
	Harn in ccm	24	50	90	144	126	150	214	200	250	280
	NaCl in g	0,040	0,059	0,085	0,206	0,211	0,290	0,427	0,653	1,248	1,7000
Corticoide in γ	m±σ	170±70	170±60	190±74	150±50	130±63	160±58	200±53	200±56	210±50	230±38
	m±fm	170±14	170±15	190±18	150±12	130±13	160±14	200±14	200±14	210±14	230±11
	Differenz stat. ges.		.....			.....		.....			+60±18
						.....		+70±19			
17-Ketosteroide in mg	m±σ	1,1±0,43	1,2±0,46	1,3±0,49	0,8±0,24	0,7±0,17	0,6±0,08	0,7±0,14	0,7±0,126	0,7±0,14	0,7±0,146
	m±fm	1,1±0,09	1,2±0,09	1,3±0,12	0,8±0,05	0,7±0,04	0,6±0,02	0,7±0,03	0,7±0,03	0,7±0,04	0,7±0,04
	Differenz stat. ges.		.....		−0,4±0,1						

m = Mittelwert; σ = Streuung; fm = mittlerer Fehler des Mittelwertes.

lingsalters — zwei Eliminationstypen vorkommen. Im ersten Abschnitt werden die 17-KS in vermehrtem Maße ausgeschieden, im zweiten Abschnitt ist die Ausscheidung der Ketosteroide niedrig, die der Harncorticoide hoch. Letztere werden zwar auch anfangs etwas erhöht eliminiert, doch nicht so hoch, wie der zu diesem Zeitpunkt gesteigerten 17-KS-Ausscheidung entsprechen würde. Dürfte man die Ausscheidung der Produktion gleichsetzen (s. Einleitung), so wäre der Sekretionstyp der Rinde in den ersten 4 Wochen derjenige von 17-KS, im späteren Säuglingsalter würde der Sekretionstyp an Corticosteroiden vorliegen. In bezug auf die Anatomie der Rinde müßte im ersten Abschnitt das große und noch mit der fetalen Innenzone ausgestattete Rindenorgan der Produzent sein, später die permanente Cortex den Steroidlieferanten darstellen. Leider weiß man über den Steroidstoffwechsel, speziell in diesem Lebensabschnitt, zu wenig, um die stattfindende Metabolisierung der von der Rinde produzierten Steroide übersehen zu können. — In der Weiterführung dieser Gedankengänge, freilich als Arbeitshypothese, könnte in der fetalen Innenzone die Bildung der 17-KS, Androcorticoide, überwiegen, die Corticoidsynthese wäre nur als gering zu veranschlagen. Die eigentliche Bildungsstätte der letzteren Verbindungen wäre die Außenzone, bei der nach der Geburt — und bei vor sich gehender Involution der Innenzone — eine Ausdehnung erfolgt und diese herangewachsene und fasciculär strukturierte Cortex permanens würde dann vorwiegend Corticosteroide und nur wenig 17-KS ausschütten. Andererseits wäre es möglich, daß die Harnsteroide beider Gruppen nur aus der Außenzone stammen. Die «Harncorticoide» umfassen bei Anwendung der Reduktionsmethode neben den Corticoiden auch anderweitige reduzierende Steroide. Die Corticosteroide könnten anfangs niedrig liegen, ihr höherer Wert durch Hinzukommen von Metaboliten anderer Struktur entstehen. Der Sekretionstyp der beim Neugeborenen vorhandenen schmalen Außenzone wäre derjenige der 17-KS-Produktion und nur eine kleinere Menge der komplizierten zu ihrem Aufbau besondere Fermentsysteme benötigenden hochwirksamen Corticosteroide würde gebildet. Die Außenzone wächst dann sehr rasch, ändert — «werdende Funktionen» — ihren Sekretionstyp und stellt sich von der überwiegend 17-KS-Synthese auf eine größere Corticosteroidproduktion um. Da wichtige Fermentsysteme zum Aufbau der letztgenannten Wirkstoffe erforderlich sind, wäre ein Fehlen anfangs und eine Reifung und Auftreten derselben im Laufe der ersten Lebenswoche zu

postulieren. Der etwas erhöhte Harncorticoidwert in der Neugeborenenperiode könnte durch Metaboliten sowohl aus der Außen- wie auch der Innenzone bedingt sein.

Da beim Neugeborenen — zum mindesten in den ersten Tagen — die Steroide im Harn von der Mutter oder der Placenta stammen können, wurde diese Frage durch Untersuchungen des Steroidgehaltes des Blutes der Nabelschnur und in einzelnen Fällen auch im Blut des Neugeborenen selbst durch einige Autoren zu klären versucht. Unter Anwendung der Methode von *Nelson* und *Samuels* bestimmten freie Corticoide, im wesentlichen Compound F, im Blut der Nabelschnur *Klein* et al., 1954; *Gemzell,* 1954, die ersten Autoren auch die Corticoide im Plasma des neugeborenen und älteren Säuglings. — *Gemzell* findet im Blut der Mütter einen Anstieg während der Geburt; in der Nabelschnur liegen die Werte etwas niedriger als im mütterlichen Blut. Sie sind dabei höher bei der Primipara als der Multipara. In 9 Fällen war der Corticoidspiegel im Nabelschnurblut höher als im mütterlichen Blut. Nach Sectio wurden in der Nabelschnur nur geringe Werte gefunden. Der Autor meint, daß der Corticoidspiegel im Nabelschnurblut Ausdruck eines Stress-Geschehens ist. *Klein* et al. finden in der Nabelschnur einen etwas niedrigeren Wert an freien Corticoiden als im Blut des Erwachsenen im Durchschnitt. Bei 14 Neugeborenen im Alter von 2—5 Tagen waren gar keine oder nur Spuren von Corticoiden im Plasma aufzufinden. Bei 6 Probanden mit Erythroblastose hatten vor der Austauschtransfusion 4 ebenso minimale Mengen, 2 zeigten aber deutlich höhere Werte an Corticoiden im Plasma. Bei Säuglingen jenseits der 2. Lebenswoche ist der Blutcorticoidspiegel praktisch so hoch wie beim älteren Kinde und Erwachsenen. Die Autoren nehmen demnach eine zu geringe oder fehlende Produktion an Corticoiden in den ersten Lebenstagen an, weisen aber darauf hin, daß diese Rindenunterfunktion nur relativ sei und ausreichende Zufuhr von ACTH auch beim Neugeborenen zur Corticosteroidproduktion führt. Die Corticoide im Nabelschnurblut sollen von der Mutter stammen, in den Feten gelangen und dort rasch zerstört werden. Dabei möchte ich die Frage aufwerfen, wieweit der Leber des Feten, bzw. Neugeborenen, wohin das Nabelschnurblut strömt, dabei eine Rolle zukommt. *Hechter* et al., 1952, haben gezeigt, daß bereits bei einer einmaligen Leberpassage 50% der Corticosteroide umgewandelt werden. Ein großer Teil davon behält aber die Ketoalkohol-Gruppe am C_{17}, und so müßten diese Metaboliten bei der Methode von *Nelson* und

Samuels erfaßt worden sein. Entweder hat die Leber des Feten und Neugeborenen einen anderen Transformationsmodus für Corticosteroide, oder ihre Destruktion im Körper erfolgt anderswo. Außerdem bleibt zu überlegen, daß nach den Untersuchungen von *Bongiovanni,* 1954, ein großer Teil der Corticosteroide im Blut des Erwachsenen in gebundener Form als Glucuronid vorliegt, möglicherweise beim Neugeborenen praktisch alle Plasmacorticoide in dieser Form vorliegen können und den bisherigen Untersuchern entgangen sind.

Puck et al. finden im Nabelschnurblut durchschnittlich etwas höhere 17-KS-Werte als im mütterlichen Blut. *Gardner,* 1953, zeigte, daß im Blut des Neugeborenen oft höhere Werte an 17-KS vorliegen als im Blut der erwachsenen Frau. Die Plasmakonzentration dieser Steroide fällt dann rasch bis zum Ende der ersten Lebenswoche ab. Derselbe Autor zeigte 1954, daß im Nabelschnurblut, bis auf eine Ausnahme, die 17-KS höher liegen als im Blut der Mutter. Das Geschlecht des Feten war ohne Einfluß auf die Höhe des 17-K-Spiegels im Nabelschnurblut. Dieser war oft 3—5mal so hoch als im Blut der Mutter. Er argumentiert, daß die 17-KS nicht aus der Placenta, sondern aus der fetalen Innenzone der NNR des Kindes stammen. Diese soll durch die Östrogene der Placenta stimuliert sein, ihre Wirkung dabei über die Hypophyse des Feten entfaltet werden, den Anencephalen fehlt die Innenzone der Rinde. Das LH (luteinisierende Hormon) des HVL (Hypophysenvorderlappen) soll die Produktion der 17-KS anregen. Unter Hinweis auf die Untersuchungen von *Klein* et al. über den sehr niedrigen Corticosteroidgehalt im Nabelschnurblut nimmt *Gardner* an, daß diese aus der Placenta stammen und beim Kinde die Produktion des ACTH in dessen Hypophyse hemmen.

Nimmt *Rotter* das Gonadotropin der Placenta als Stimulans für die fetale Innenzone an, so *Gardner* das LH der fetalen Hypophyse unter Einfluß der placentären Östrogene. *Witschi* zeigte in Untersuchungen bei Fröschen, daß Zufuhr von hohen Dosen an Östradiol bei Froschlarven zu einer Zeit, wo die NNR sich zu organisieren beginnt, eine Hyperplasie des Gewebes bewirkt. Es kann dabei zu einer kompletten Masculinisierung der weiblichen Larven kommen. — ACTH soll im Nabelschnurblut nicht vorhanden sein. Für das Wachstum, bzw. die Sekretion, aus der Außenzone muß es aber bereits von der Hypophyse des Feten, bzw. Neugeborenen, sezerniert werden. *Jailer,* 1950, findet, daß die Hypophyse von neugeborenen Ratten wenig ACTH produziert. Ein

TABELLE IV.

Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Frühgeburten. I.

(Geburtsgewicht 2500—2000 g.)

	Alter	1—2 Tage	3—4 Tage	5—6 Tage	2 Wochen	3—4 Wochen	2 Monate	3 Monate	4—5 Monate
	N		10		10	17	16	11	8
	Gewicht in g		1890		2170	2430	2615	4040	4620
	Länge in cm		45		46,4	47,5	48,3	53,3	54,5
	Nahrung in g		150 FM		195 FM 55 Eled	250 FM 110 2/3	290 FM 150 2/3	150 FM 525 2/3	750 2/3M
	Harn in ccm		50		80	100	100	177	188
	NaCl in g		0,050		0,106	0,142	0,170	0,327	0,447
Corticoide in γ	$m \pm \sigma$		130±46		140±49	140±57	130±50	200±83	190±70
	$m \pm fm$		130±16		140±18	140±13	130±14	200±28	190±23
	Differenz statist. gesichert		.....		.....	.....	.....	+70±31,3 +70±32	wahrscheinlich
17-Ketosteroide in mg	$m \pm \sigma$		1,4±0,48		0,75±0,21	0,8±0,2	0,7±0,2	0,7±0,17	0,6±0,12
	$m \pm fm$		1,4±0,14		0,75±0,07	0,7±0,05	0,7±0,046	0,7±0,05	0,6±0,04
	Differenz statist. gesichert		.....		−0,65±0,16				

Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Frühgeburten. II.
(Geburtsgewicht 2000—1500 g.)

	Alter	1—2 Tage	3—4 Tage	5—6 Tage	2 Wochen	3—4 Wochen	2 Monate	3 Monate	4—5 Monate
	N		14		12	17	11	10	10
	Gewicht in g		1540		1600	1875	2345	3000	3860
	Länge in cm		42,5		44	45	47	49,3	54
	Nahrung in g		80 FM		160 FM	300 FM	370 FM 50 2/3M	140 FM 400 2/3M	620 2/3M 110 Brei
	Harn in ccm		40		47	70	92	167	170
	NaCl in g		0,095		0,056	0,068	0,112	0,284	0,472
Corticoide in γ	m$\pm\sigma$		150$\pm$58		100$\pm$37	110+45	130$\pm$64	210$\pm$44	170$\pm$43
	m$\pm$fm		150$\pm$16		100$\pm$11	110$\pm$11	130$\pm$19	210$\pm$17	170$\pm$14
	Differenz statist. gesichert				.....	.....	.....	+100$\pm$20,2	
17-Ketosteroide in mg	m$\pm\sigma$		1,0$\pm$0,33		0,7$\pm$0,22	0,65$\pm$0,19	0,7$\pm$0,167	0,8$\pm$0,21	0,7$\pm$0,15
	m$\pm$fm		1,0$\pm$0,09		0,7$\pm$0,06	0,65$\pm$0,05	0,7$\pm$0,04	0,8$\pm$0,07	0,7$\pm$0,05
	Differenz statist. gesichert		.....		.....	−0,35$\pm$0,1			

Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Frühgeburten. III.
(Geburtsgewicht 1500—1000 g.)

	Alter	1—2 Tage	3—4 Tage	5—6 Tage	2 Wochen	3—4 Wochen	2 Monate	3 Monate	4—5 Monate
	N	6	18		11	13	10	11	5
	Gewicht in g	1300	1270		1230	1435	2015	2740	3975
	Länge in cm	39	40,7		41	41,8	44,5	46,8	51,7
	Nahrung in g	20 FM	80 FM		144 FM	260 FM	366 FM 20 2/3M	250 FM 250 2/3M	625 2/3M 50 Brei
	Harn in ccm	13	36		46	77	80	140	173
	NaCl in g	0,048	0,100		0,062	0,072	0,070	0,231	0,354
Corticoide in γ	$m \pm \sigma$	50 ± 21	100 ± 34		90 ± 37	100 ± 40	100 ± 42	140 ± 50	190 ± 46
	$m \pm fm$	50 ± 9	100 ± 8		90 ± 11	100 ± 11	100 ± 13	140 ± 17	190 ± 20
	Differenz statist. gesichert				.....	.....	.....	.....	$+90 \pm 22,8$
17-Ketosteroide in mg	$m \pm \sigma$	$0,4 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,29$		$0,65 \pm 0,228$	$0,7 \pm 0,25$	$0,8 \pm 0,206$	$0,7 \pm 0,175$	$0,75 \pm 0,2$
	$m \pm fm$	$0,4 \pm 0,08$	$0,7 \pm 0,07$		$0,65 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,07$	$0,8 \pm 0,065$	$0,7 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,09$
	Differenz statist. gesichert								

rascher Anstieg dieser Produktion erfolgt in den Tagen nach der Geburt.

2. *Die Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Frühgeburten.* Bei den Frühgeburten ist die Anzahl der in der Neugeborenenperiode ermittelten Werte etwas geringer, denn die Probanden wurden in der Regel erst nach einigen Tagen von auswärts eingeliefert. Sie blieben aber dann lange Zeit in der Klinik und konnten so oft fortlaufend untersucht werden. Die Entlassung im 3. bis 4. Lebensmonat verringert dann wieder stark die Zahl der für Untersuchungen zur Verfügung stehenden normalen Probanden. Der größte Teil der Frühgeburten wurde zu einer Zeit untersucht, wo uns noch keine Inkubatoren zur Verfügung standen. Es bestand grundsätzlich die Möglichkeit, daß die in den Inkubatoren zur Aufzucht gelangenden Frühgeburten unter den konstanteren Bedingungen andere Steroidwerte im Harn eliminieren als die außerhalb des Inkubators großgezogenen Frühgeburten. Beim Vergleich der Steroidausscheidung dieser beiden Gruppen konnte aber kein eindeutiger Unterschied in den Ausscheidungswerten aufgefunden werden. Die Nahrung bestand vorerst ausschließlich aus Frauenmilch (FM), später wurde Zwiemilch — FM und Buttermilch (Eledon) — verabreicht, die letztere rasch durch eine ⅔-Milch ersetzt, die FM abgebaut (bei den Kleinsten am spätesten), und auf ⅔-Milch übergegangen; nach dem 3. Monat wurden Breie verfüttert. Der Durchschnitt des jeweiligen Nahrungsregimes ist in Tab. IV aufgeführt (S. 26, 27 und 28).

Über die Steroidausscheidung bei Frühgeburten habe ich bereits an anderer Stelle (*Zeisel,* 1953) berichtet. Das Untersuchungsgut konnte durch eine größere Zahl von Unreifen, die weiterhin anderen Prüfungen unterzogen wurden, erweitert werden. So kann hier statt der früheren Zweiteilung eine Aufteilung des gesamten Untersuchungsgutes an Unreifen in 3 Gruppen vorgenommen werden. Die erste Gruppe umfaßt die Probanden mit einem Geburtsgewicht von 2500 bis 2000 g, die zweite bilden Frühgeburten von 2000 bis 1500 g, in der dritten Gruppe sind Unreife mit einem Geburtsgewicht von 1500 bis 1000 g vertreten. Die Darstellung der entsprechenden Befunde erfolgt in Kurven im Vergleich mit den Ausgetragenen in Abb. 4; die Werte sind zahlenmäßig — getrennt für jede Gruppe — in Tab. IV angegeben (S. 26, 27 u. 28).

Wie aus der Darstellung zu ersehen ist, verhalten sich die Frühgeburten der Gruppe I und II ähnlich wie die Ausgetragenen; die anfänglich höhere 17-KS-Eliminierung fällt ab und wird von einer

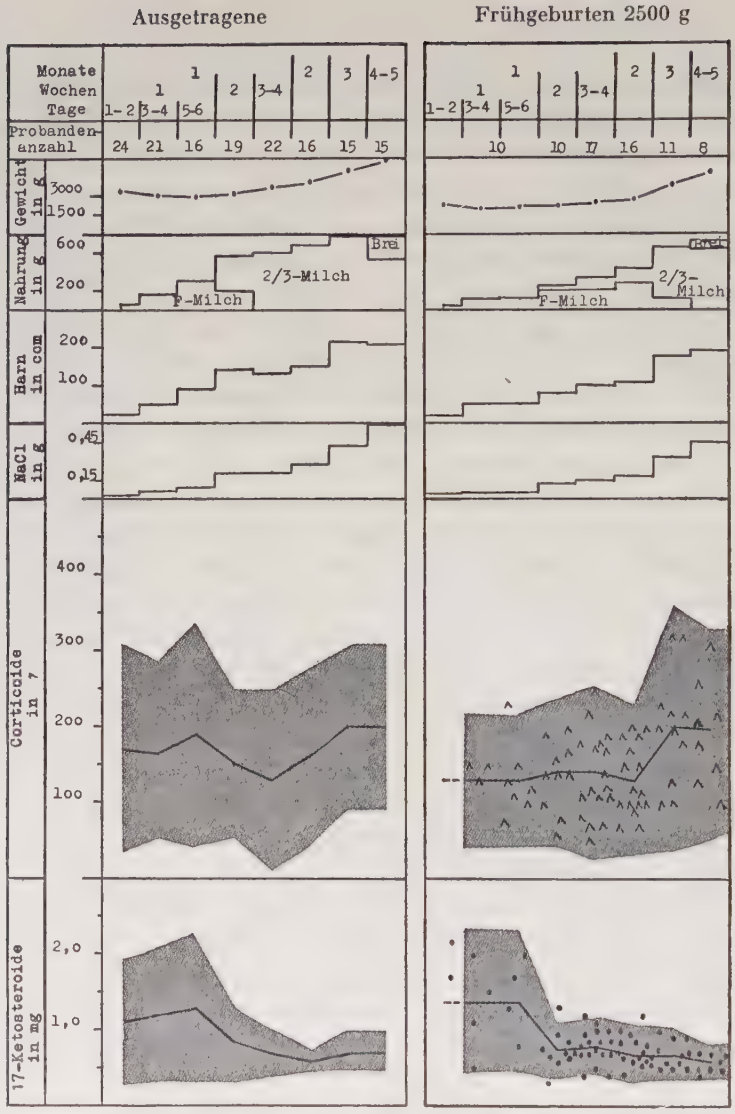


Abb. 4. Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Ausgetragenen und Frühgeburten.

höheren Corticoidausscheidung abgelöst. Letzteres wird in diesen beiden Gruppen erst im 3. Lebensmonat deutlich höher. Bei den Ausgetragenen ist bereits im 2. Lebensmonat ein kräftigerer Anstieg der Corticoideliminierung zu verzeichnen. Die Gruppe III der Frühgeburten (1500 bis 1000 g) zeigt ein abweichendes Ver-

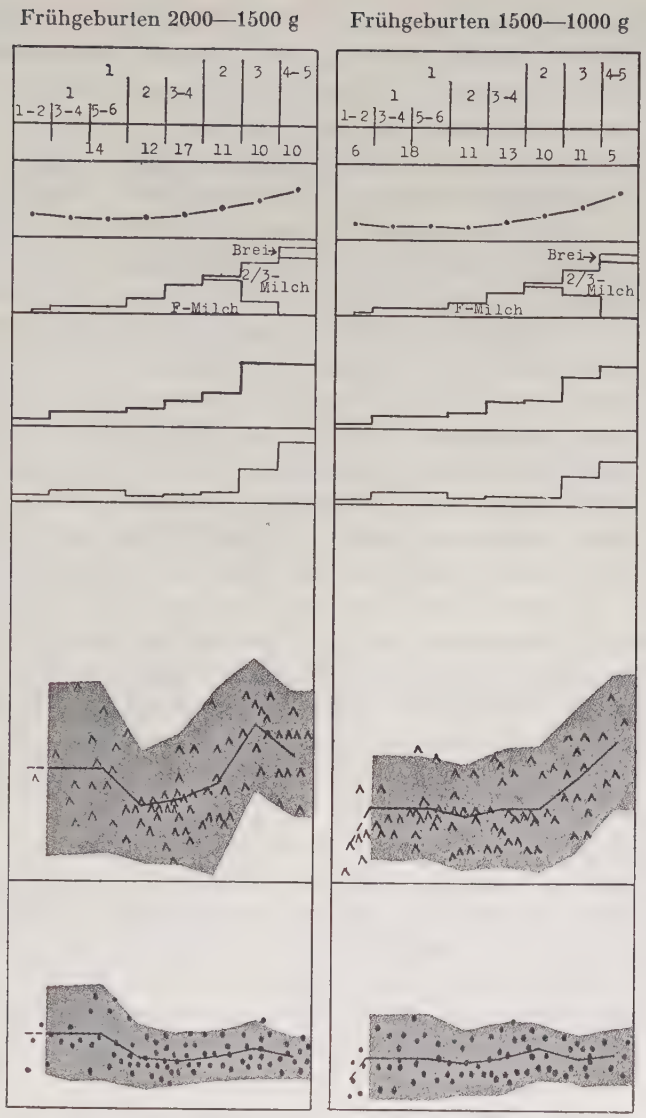


Abb. 4. Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Ausgetragenen und Frühgeburten.

halten in der Steroidausscheidung. Die anfangs sonst erhöhte Ausscheidung der 17-KS ist hier nur mehr angedeutet; die Eliminierung dieser Verbindungen bleibt praktisch über das ganze erste Lebenshalbjahr gleich. Die Harncorticoide steigen erst im 3. Monat an, Werte wie in den Gruppen I und II werden erst im 4. bis

5. Lebensmonat erreicht. In dieser Gruppe der Kleinsten fällt auch auf, daß in den beiden ersten Lebenstagen — wenn auch nur wenige Untersuchungen vorliegen — sehr niedrige Werte in beiden Steroidgruppen eliminiert werden. Bei dem sehr geringen Harnfluß — 13 ccm/24 Std. im Durchschnitt — könnte man eine verminderte Leistungsfähigkeit des Nephrons dafür verantwortlich machen. Jenseits der ersten 24 Stunden dürfte aber die Nierentätigkeit für die Steroideliminierung ausreichend sein. *McCance* et al., *Rubin* et al., *West* et al., *Barnett* et al. sowie *Tudvat* und *Vesterdal,* 1953, finden zwar eine gewisse Verminderung der tubulären Leistungen bei der maximalen tubulären Ausscheidung von Paraaminohippurat (Tm_{PAH}) sowie bei der maximalen tubulären Reabsorption von Glucose (Tm_G); andere Autoren weisen aber auf ausreichende Leistungen des Nephrons bei Frühgeburten hin. *Day* und *Franklin* zeigen, daß auch kleinste Frühgeburten einen stark sauren Harn produzieren können. *Tudvat* et al., 1953a, demonstrieren bei Unreifen das Vorliegen einer ebenso guten Kaliumeliminierung wie beim Erwachsenen, *Ströder* et al., 1953, finden ein gutes Konzentrationsvermögen der Prämaturenniere Aminosäuren gegenüber. — Für diese Gruppe der Kleinsten ist auch die Rolle einer gestörten Leberfunktion für den Steroidstoffwechsel in Rechnung zu ziehen. Bedarf diese letztere Frage auch der Erörterung bei den anderen Säuglingen, so ist sie für diese Gruppe der Unreifen besonders aktuell.

Die Frage nach der Herkunft der bei Frühgeburten im Harn ausgeschiedenen Steroide führte zu denselben Überlegungen wie sie bei der Darstellung der Ausscheidungsverhältnisse bei den Ausgetragenen angestellt wurden.

Stellt man in einer Tabelle (Abb. 5) die absoluten Ausscheidungsgrößen aller Gruppen nebeneinander und zieht auch Vergleiche mit den Werten beim Erwachsenen (*Staudinger, Zimmermann* et al.), so ergeben sich folgende Merkmale:

Die absoluten Größen der Harncorticoid- und auch 17-KS-Eliminierung in der ersten Lebenswoche liegen bei Ausgetragenen und Unreifen der Gruppe I und II praktisch auf derselben Höhe, die Gruppe III der Unreifen (1000 bis 1500 g) eliminiert von beiden Steroidgruppen weniger. Nach der ersten Lebenswoche ist die 17-KS-Eliminierung im Harn von Ausgetragenen bis zu den kleinsten Frühgeburten praktisch auf derselben Höhe, in der Harncorticoidausscheidung hinken die Frühgeburten nach, am deutlichsten die Gruppe der Kleinsten. Haben die Gruppen der schwereren Früh-

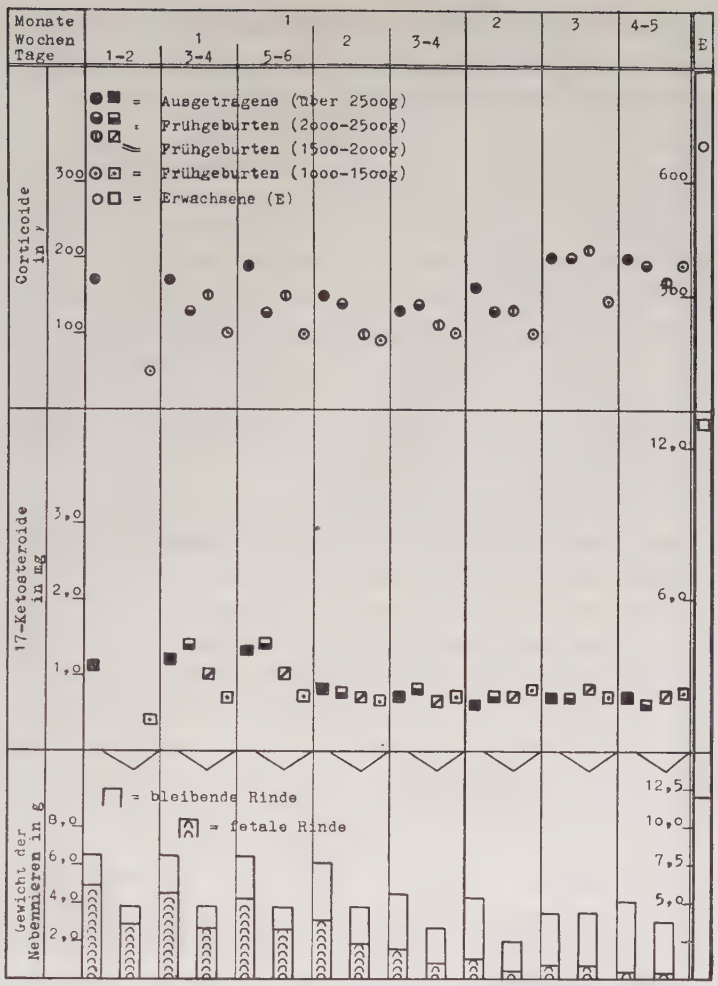


Abb. 5. Darstellung der Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn von Ausgetragenen, Frühgeburten und Erwachsenen (absolute Werte) sowie des Gewichtes der Nebennieren (bleibende und fetale Rinde gesondert).

geburten im dritten Lebensmonat Anschluß an die Ausscheidungsgröße der Ausgetragenen gefunden, die Kleinsten erreichen diese Werte erst im 4. bis 5. Lebensmonat. Diese Gegenüberstellung der absoluten Ausscheidungsgrößen an Steroidhormonen berücksichtigt nicht, daß es sich bei den Ausgetragenen und den Unreifen um Probanden verschiedener Größe und unterschiedlichen Gewichtes handelt, diese im Verlauf des Säuglingsalters einer steten Veränderung unterworfen sind. Aus diesem Grunde werden in

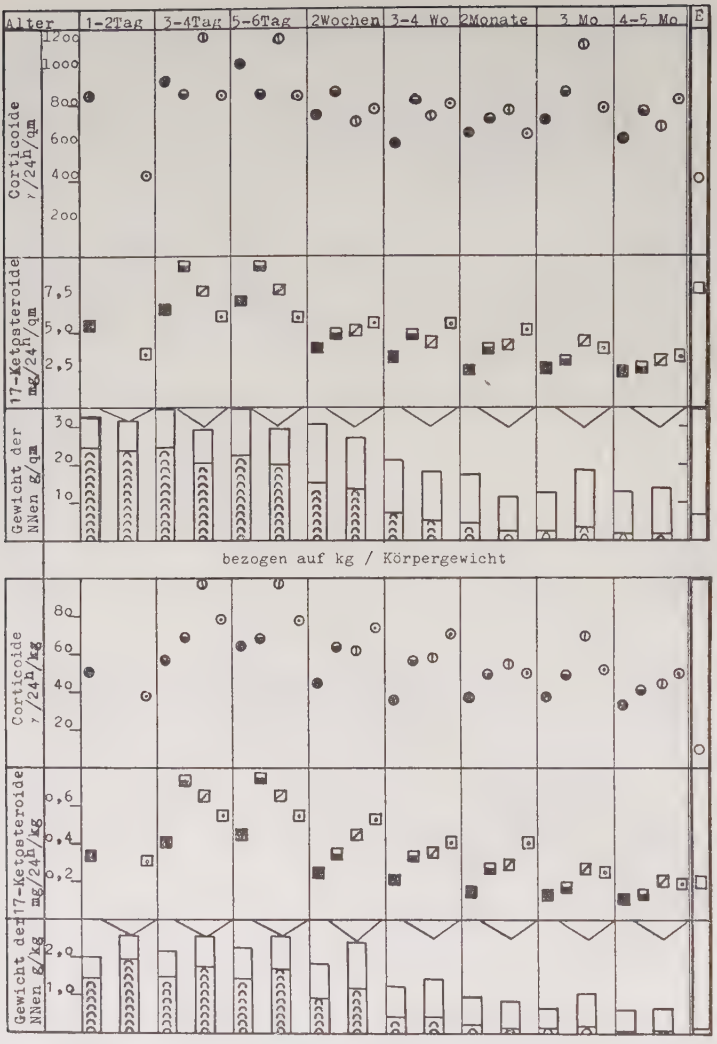


Abb. 6. Corticoide und 17-KS im Harn des Säuglings und Erwachsenen sowie Nebennierenanteile, bezogen auf qm/Körperoberfläche.

Abb. 6 die im Harn eliminierten Werte, bezogen auf m²/Oberfläche und auf kg/Körpergewicht, dargestellt. Erstere wurden dem Normogramm nach *Grawfort* et al. entnommen. Ebenso gelangt das Gewicht der Nebennieren zur Darstellung. Die absoluten Werte sind der Arbeit von *Tähkä* entnommen. Das errechnete Gewicht der Außenzone und der fetalen Innenzone ist getrennt aufgezeichnet. Der Erwachsenenwert ist der Mittelwert, der mit

dieser Methode gewonnenen Werte im Harn von Mann und Frau (*Staudinger, Zimmermann* et al.). Pro m² Körperoberfläche werden die Corticoide bei allen Probanden gleichmäßig hoch ausgeschieden; in der ersten Lebenswoche ist die Ausscheidung etwas höher. Im Vergleich zum Erwachsenen liegen die Werte bei den Säuglingen doppelt so hoch. Die 17-KS werden in der ersten Lebenswoche bei allen vermehrt eliminiert. Bei den größeren Frühgeburten ist dabei die Ausscheidung etwas höher als bei den Ausgetragenen, bei den Kleinsten ist sie etwas niedriger. Dann wird die Ausscheidung deutlich in allen Gruppen geringer, die Frühgeburten zeigen dabei etwas höhere Werte als die Ausgetragenen, die Unreifsten dabei am meisten betont. Im vierten bis fünften Lebensmonat eliminieren dann alle pro m² Körperoberfläche dieselbe Ketosteroidmenge; diese ist in der ersten Lebenswoche mit der pro m² Körperoberfläche eliminierten des Erwachsenen gleich, beträgt später nur mehr die Hälfte der beim Erwachsenen ausgeschiedenen Menge. An Nebennierengewicht steht den Säuglingen pro m² Oberfläche mehr zur Verfügung als den Erwachsenen, sogar in der ersten Lebenswoche ist das pro m² Oberfläche anfallende Gewicht an Außenzone — bleibender Rinde — etwas größer.

Noch deutlicher manifestieren sich die Unterschiede der Steroidausscheidung im Harn des Säuglings und des Erwachsenen bei der Darstellung der Ausscheidungsgrößen pro kg Körpergewicht. Die Corticoide werden bei Säuglingen sechsmal höher ausgeschieden im Vergleich zum Erwachsenen; in der ersten Lebenswoche ist die Ausscheidung noch etwas höher. — Die 17-KS im Harn, bezogen auf kg Körpergewicht, liegen 2—4mal höher in der ersten Lebenswoche, dazu höher bei Frühgeburten. Sogar die Kleinsten eliminieren etwas höhere Werte als die Ausgetragenen. Die Werte werden niedriger nach der ersten Lebenswoche, rascher bei den Ausgetragenen als bei den Frühgeburten; im 4.—5. Lebensmonat sind sie so groß wie beim Erwachsenen pro kg Körpergewicht. An Nebennierengewicht steht den Säuglingen pro kg Körpergewicht das Vielfache von dem beim Erwachsenen zu, sogar in der ersten Lebenswoche — bei ausschließlicher Berücksichtigung der bleibenden Rinde — das Doppelte.

Soweit Untersuchungen anderer Autoren über kurze Zeitabschnitte des Säuglingsalters vorliegen, die vorwiegend die Neugeborenenperiode betreffen, werden für die Harncorticoide niedrige, aber im Vergleich zum Erwachsenen pro kg Körpergewicht bzw. pro m² Oberfläche gleich große oder sogar höhere Werte fest-

gestellt (*Day,* 1948; *Matson* und *Longwell,* 1949; *Kling* und *Mason,* 1950; *Perry* und *Chochinov,* 1950; *Read* et al., 1950; *Zander* und *Solth,* 1953; *Schreier,* 1953). *Venning* et al. (1949) untersuchten die Ausscheidung an Glucocorticoiden mit dem biologischen Test und fanden beim Neugeborenen niedrige Werte, später eine deutlich größere Ausscheidung. Zwischen Ausgetragenen und Unreifen wurde kein Unterschied festgestellt. Bis zum 10. Lebenstag bleibt die Ausscheidung der Glucocorticoide auf derselben Höhe (11 γ/24-Stunden-Harn im Durchschnitt). Zwei am 54. Lebenstag kontrollierte Probanden eliminierten den doppelten Wert der Neugeborenenperiode. In 3 untersuchten Placentae konnten keine Glucocorticoide gefunden werden. Der Anstieg der Glucocorticoide während der Involution der fetalen Cortex spräche nicht für eine Glucocorticoidproduktion in derselben, der wachsenden permanenten Cortex dürfte diese Rolle zufallen. — *Read* et al. bestimmten formaldehydgebende Steroide im Harn von Neugeborenen. In den ersten 3 Tagen wurden 25—133 γ/24-Stunden-Harn ausgeschieden, in der 2. Woche etwas mehr — 60—140 γ/24-Stunden-Harn — eliminiert. Die Ausscheidung der 17-KS im Harn des Neugeborenen und älteren Säuglings wurde von *Day,* 1948; *Read* et al., 1950; *Perry* und *Chochinov,* 1950; *Philipp* und *Soetber,* 1951; *Pannain* und *Cerasuolo,* 1952; *Murano* und *Angeli,* 1953; *Urban,* 1955, verfolgt. Die anfangs höhere Ausscheidung fällt gegen die zweite Lebenswoche auf niedrigere Werte ab. *Pannain* und *Cerasuolo* finden bei Knaben eine höhere Ausscheidung als bei Mädchen. *Philipp* und *Soetber* geben nur die Konzentration der im Harn ausgeschiedenen Ketosteroide an. *Perry* und *Chochinov* überprüften auch die androgene Aktivität der eliminierten 17-KS bei biologischer Testung. Sie war trotz erhöhter Ausscheidung der chemisch bestimmten Androcorticoide bei Neugeborenen geringer als bei älteren Säuglingen. Bei einer größeren Anzahl von Frühgeburten wurde die Steroidausscheidung im Harn von *Lanman,* 1953/53a, und *Eagle* und *Lowe,* 1953, überprüft. Ersterer findet bei 7 Unreifen vom ersten bis 10. Tag 1,0 mg/24-Stunden-Harn Corticoide, bei 8 Unreifen vom 1. bis 64. Tag 1,48 mg Corticoide. Es wurden formaldehydgebende Steroide bestimmt. Sie sollen nicht aus der fetalen Cortex stammen, denn es erfolgt ein Anstieg ihrer Ausscheidung bei Involution dieses Rindenanteiles. Letztere Autoren fanden, daß bei Frühgeburten große Mengen von Steroiden eliminiert werden, welche den «*Allen* blue color test» geben. Im wesentlichen wird bei dieser Reaktion das Dehydroisoandrosteron bestimmt.

3. *Abweichende Eliminationstypen.*

Einzelne Ausgetragene wie auch Unreife hatten in der Steroidausscheidung ein abweichendes Verhalten (s. Abb. 7). Einige Typen konnten nur einmal festgehalten werden, dabei handelt es sich in der Regel um den Mittelwert von zwei einige Tage auseinanderliegenden Bestimmungen. Eine Gruppe von Probanden konnte über längere Zeit verfolgt werden; hier ist die Ausscheidung in Linien angeführt.

Die Versuchspersonen unterscheiden sich darin, daß entweder beide Steroidgruppen erhöht oder erniedrigt eliminiert werden, oder die Ausscheidung der einen Gruppe erhöht oder erniedrigt ist bei Eliminierung der anderen in normalem Maße. Die einzelnen Typen sind folgende:

a) *Der Eliminationstyp Hypercorticismus.*

In den beiden ersten Lebenstagen zeigen bei den Ausgetragenen 2 Probanden dieses Verhalten. Es liegt eine erhöhte Harnausscheidung an Corticoiden und 17-KS vor. In der Gruppe der Unreifen I (2000 bis 2500 g) zeigt ein Proband im 2. Lebensmonat dieses Verhalten, bei Frühgeburten II (1500 bis 2000 g) ist bei zwei Probanden dieser Eliminationstyp anzutreffen. Hier konnte einer über längere Zeit verfolgt werden; die Werte sind mit einer gestrichelten Linie verbunden. Die Darstellung erfolgt nochmals gesondert in Abb. 8. Es handelt sich um eine männliche Frühgeburt mit einem Geburtsgewicht von 1930 g. Die Untersuchung war praktisch von Geburt an möglich. Anfangs war die Ausscheidung beider Steroidgruppen unauffällig. Bei Untersuchung im Alter von 2 Monaten war die Ausscheidung beider Steroidgruppen erhöht. Produzent hierfür konnte die Außenzone oder eine noch vorhandene größere fetale Innenzone sein. Die Ausscheidung der Corticoide war dabei deutlicher gesteigert als die der 17-KS. Durch perorale Zufuhr von Cortison, 25 mg am ersten Tag, 12,5 mg am zweiten Tag, wurde versucht, die Steroidausscheidung zu senken. Eine Depression der Ausscheidung konnte darauf hinweisen, daß die Produktion dieser im Harn vermehrt eliminierten Verbindung in der Außenzone erfolgt, da diese sicher unter dem Einfluß der Hypophyse des Säuglings steht und deren ACTH-Produktion durch das zugeführte Cortison gebremst werden kann. Die Ausscheidung beider Steroidgruppen im Harn wurde gesenkt, um aber rasch wieder anzusteigen, die Ausscheidung der 17-KS

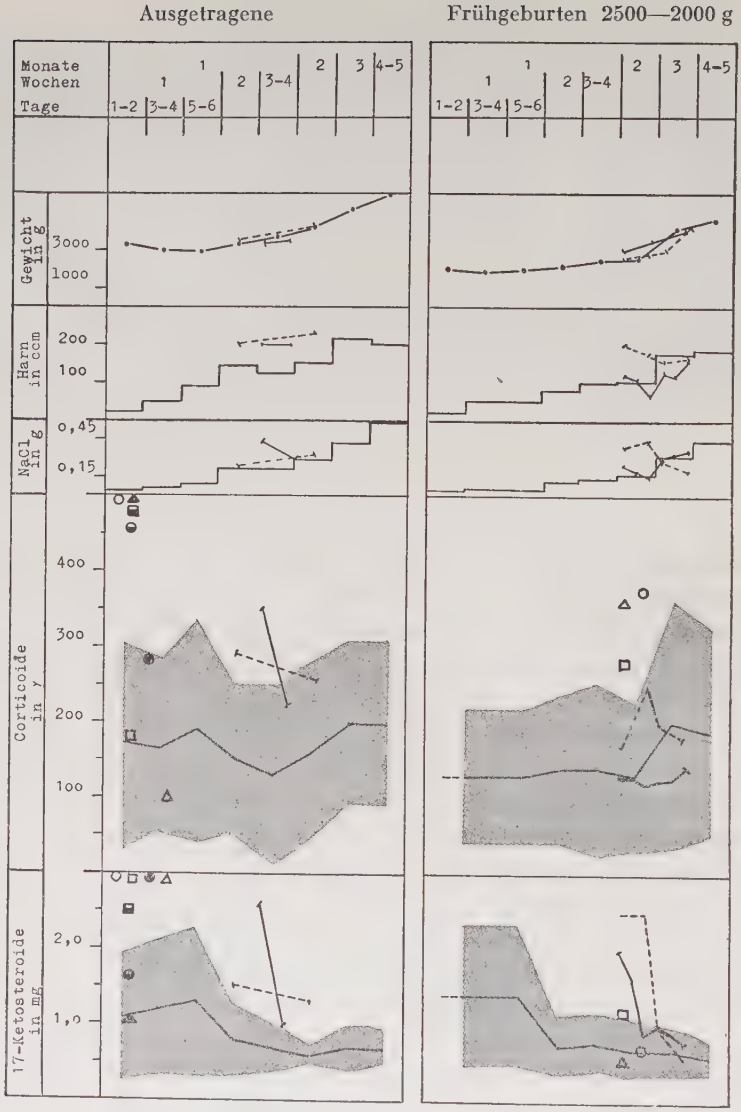


Abb. 7.

stieg sogar auf höhere Werte als vor der Cortisongabe. Die Produktion dieser im Harn vermehrt zur Ausscheidung kommenden Steroide mußte also in der von der Hypophyse gesteuerten Außenzone erfolgen. Mit 2½ Monaten erkrankte der Säugling an einer interstitiellen, plasmacellulären Säuglingspneumonie und kam im Alter von fast 3 Monaten ad exitum. Während der Erkrankung

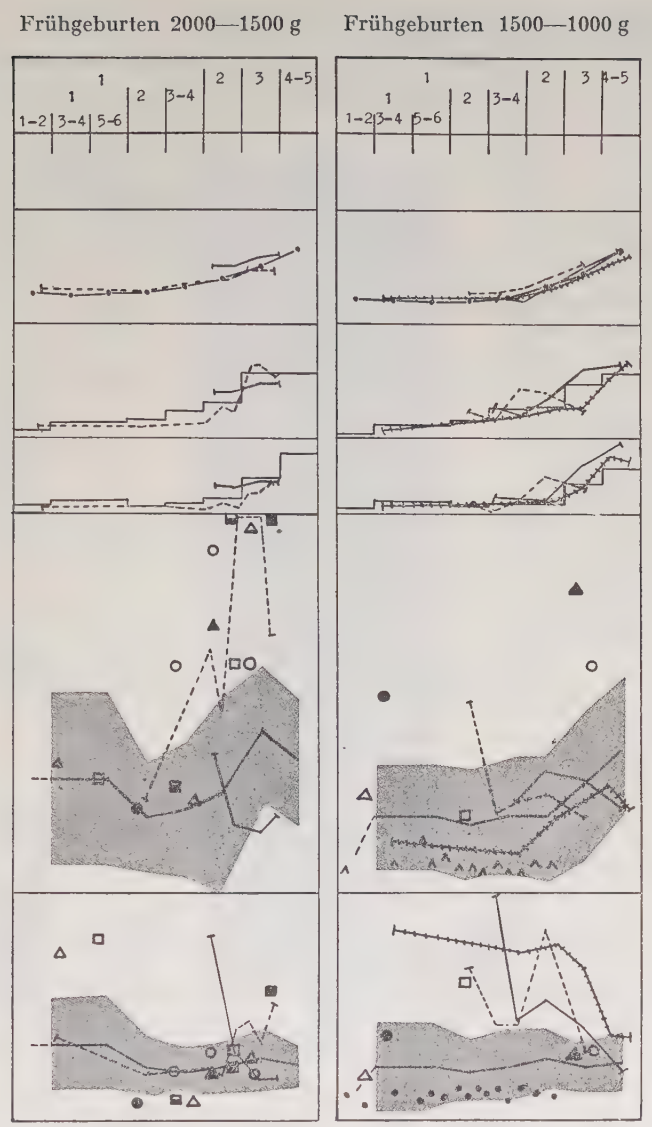


Abb. 7.

war die Ausscheidung der 17-KS höher im Vergleich zu den vorher ausgeschiedenen Werten, die der Corticoide erniedrigt. Die mehr geringen Werte des einen Sammeltages sind mit einem Fragezeichen versehen, anscheinend war ein mangelhaftes Harnsammeln (sehr geringe Harnmenge) dafür verantwortlich. — Bei der Obduktion zeigte sich, daß die Nebennieren groß waren (leider

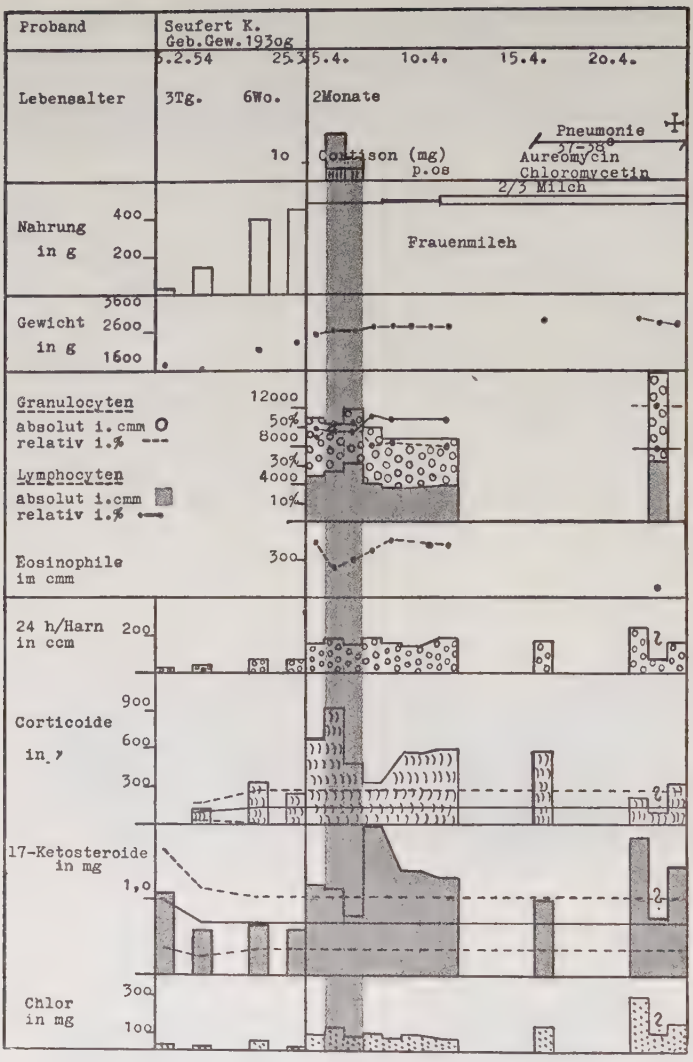


Abb. 8. Eliminationstyp — Hypercorticismus im Harn einer Frühgeburt.

wurden sie nicht gewogen), im histologischen Bild ist die Innenzone noch etwas deutlicher vorhanden, die Außenzone aber kräftig ausgeprägt und bei der Sudan-Färbung äußerst lipoidreich. Die Verhältnisse werden durch die histologischen Bilder aufgezeigt (s. Abb. 9). Klinisch war der Proband unauffällig gewesen, er hatte regelrecht an Gewicht zugenommen, im Blutbild war im

Alter von 2 Monaten kein Hinweis auf einen Glucocorticoidhypercorticismus vorhanden. Eo- und Lymphopenie fehlte, eine polynucleäre Leukocytose war nicht vorhanden.

Abb. 9.

Histologie der Nebenniere bei einer 3 Monate alten Frühgeburt.
(Geburtsgewicht 1930 g.)

Im Harn hatte der Steroideliminationstyp des Hypercorticismus vorgelegen, der Säugling war an einer interstitiellen plasmazellulären Pneumonie verstorben.

Histologie: Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Die Cortex permanens ist gut entfaltet, die fetale Cortex ist noch relativ breit. Sie müßte in diesem Alter bis auf geringe Reste rückgebildet sein. — (Beide Nebennieren waren groß.)

Bei der Sudanfärbung stellte sich die Cortex permanens in ihrem inneren Anteil sehr lipoidreich dar, ebenso enthält die Innenzone reichlich sudanophiles Material.

Die breite und lipoidreiche Außenzone kann dem Stadium der Resistenz im Allgemeinen Adaptationssyndrom von *Selye* entsprechen. Wieweit das histologische Bild für den vorher vorhanden gewesenen Harnsteroiddyscorticismus verantwortlich ist, ist nach der Umformung durch die Pneumonie nicht zu entscheiden.

b) *Der Eliminationstyp Hypocorticismus.*

In der Gruppe III der Frühgeburten (1000 bis 1500 g) waren bis zum 2. Lebensmonat einige (2—4) Probanden mit einer sehr niedrigen Ausscheidung beider Steroidgruppen vertreten. Diese fällt in den untersten Bereich des Streubereiches oder unterschreitet ihn. Die Werte waren bei der Berechnung des Mittelwertes dieser Gruppe eliminiert werden, da sie zu einer äußerst starken Abschrägung der Verteilungskurve geführt haben. — Klinisch waren diese Probanden von ihren Altersgenossen mit Sicherheit nicht zu unterscheiden, es sei aber erwähnt, daß sie zu den Kleinsten gehörten und in den ersten 4—5 Lebenswochen etwas schlechter gediehen.

c) *Der Eliminationstyp Dyscorticismus.*

Bei dieser Gruppe erfolgte eine dissoziierte Ausscheidung der beiden Steroidgruppen. Erhöhte oder erniedrigte Ausscheidung der einen Gruppe steht einer normalen Eliminierung der anderen Gruppe gegenüber.

1. *Harndyscorticismus mit erhöhter Corticoidausscheidung und normaler 17-KS-Ausscheidung* zeigen 2 Probanden bei den Ausgetragenen in den beiden ersten Lebenstagen, 2 Unreife der Gruppe I (2000 bis 2500 g) im Alter von 2 Monaten, bei den Frühgeburten II (1500 bis 2000 g) im Alter von 4 Wochen bis einschließlich 3 Monate ist bei 6 Probanden dieses Verhalten anzutreffen und Unreife III zeigen insgesamt bei 3 Säuglingen diesen Eliminationstyp. Klinisch waren die Säuglinge unauffällig.

2. *Normale Corticoidausscheidung bei tiefer oder tiefster 17-KS-Ausscheidung.* Vor allem in der Gruppe II der Frühgeburten sind solche Ausscheidungstypen anzutreffen. Klinisch waren diese Säuglinge unauffällig.

3. *Harndyscorticismus mit hoher 17-KS-Eliminierung und normaler oder gelegentlich leicht erhöhter Corticoidausscheidung.* Über diesen Eliminationstyp habe ich 1953 (*Zeisel* und *Pressler*, 1953a) berichtet. — Von diesen Probanden, die in allen Gruppen vertreten sind, konnten mehrere über längere Zeit verfolgt werden. Sie sind in den einzelnen Gruppen als Linien dargestellt. Die Erhöhung der Ausscheidung war über Wochen bis Monate nachweisbar, normalisierte sich aber im Laufe der Beobachtung, bemerkenswerterweise bei den Kleinsten der Frühgeburten am spätesten, erst im 4. bis 5. Lebensmonat. Die Probanden waren klinisch un-

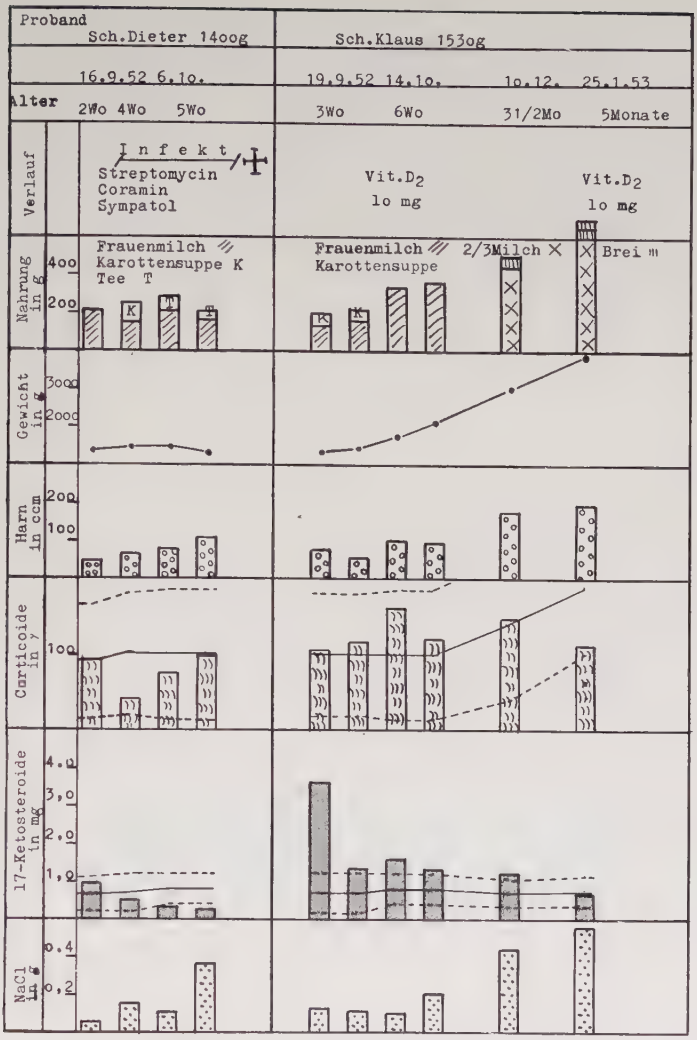


Abb. 10. Eliminationstyp -- Dyscorticismus im Harn eines Zwillingskindes.

auffällige Säuglinge bis auf einen der Gruppe III der Unreifen. Abb. 10 zeigt, wie ein Zwillingspaar männlicher Probanden sich als unterschiedliche Eliminationstypen darstellen. Sie wurden beide wegen einer ganz geringen Dyspepsie eingewiesen; diese war bald überwunden. Sie haben praktisch dasselbe Geburtsgewicht, der eine von ihnen gedeiht schlecht, er zeigt anfangs einen normalen, unauffälligen Eliminationstyp. Ein interkurrenter Infekt

der oberen Luftwege mit einer Begleitdyspepsie führt zu einem leichten Anstieg der Harncorticoide, wobei die 17-KS die Erhöhung vermissen lassen. Der Bruder scheidet 17-KS erhöht aus; diese fallen in der 4. Lebenswoche deutlich ab, bleiben aber noch bis zum 3. Lebensmonat erhöht. Er gedeiht gut.

Einer dieser «Harndyscorticisten» mit erhöhter 17-KS-Ausscheidung der Gruppe III der Unreifen war klinisch in seinem Aussehen auffällig. Es handelte sich um eine 1400 g schwere männliche Frühgeburt, bei der eine sehr braune Hautfarbe auffiel. Der sich entwickelnde Icterus neonatorum hatte dadurch eine grüne Farbe; er hielt nicht zu lange (3 Wochen) an. Die braune Farbe blieb lange bestehen, um dann zu schwinden. Der Kleine gedieh gut, im Alter von 3 Monaten trat eine interstitielle Pneumonie auf, sie wurde gut überstanden.

Bei dieser Gruppe des Ausscheidungs-Dyscorticismus mit hoher 17-KS-Eliminierung vermuten wir vorerst, daß es sich um Steroideliminierung bei Probanden mit kongenitaler NNR-Hyperplasie handeln kann. Bei diesem Zustandsbild, das klinisch bei Säuglingen in der Regel mit Erbrechen und Durchfällen einhergeht, dem bekannten Bild des Pylorospasmus ähnelt, aber als Pseudopylorospasmus bezeichnet werden muß, kommt es zur vermehrten Eliminierung von 17-KS im Harn. Die Corticoide werden dabei in normaler oder leicht erhöhter Menge eliminiert, sind aber biologisch nicht ausreichend wirksam. Vor allem im Mineralhaushalt fehlt die Regulationsmöglichkeit, und Chlor sowie Natrium werden vermehrt im Harn eliminiert. *Fanconi* und *Landolt* sprachen von einem Dyscorticismus. Bei weiblichen Säuglingen sind oft Fehlbildungen des Genitale vorhanden, bei männlichen Probanden werden sie vermißt. Im späteren Lebensalter kommt es bei diesen Kindern zur adrenalen Pubertas praecox. Als anatomisches Substrat liegt hier eine stark vergrößerte Nebenniere vor, ihre Oberfläche hat ein hirnförmiges Aussehen (Syndrome d'hyperplasie cérébriforme des surrénales), oft wird aber auch fasciculäre Struktur angetroffen (*Marie* et al., *Thieme,* auch eigene Beobachtung). Zur Pathogenese dieser Störung — sie wird ausführlich im Kapitel über den Pylorospasmus und Pseudopylorospasmus besprochen, sei vermerkt, daß es sich um eine Störung der Hormonsynthese handelt. Es werden von den Rindenelementen vermehrt Androsteroide gebildet, die im Harn als 17-Ketosteroide eliminiert werden, der Aufbau von hochaktiven Corticosteroiden, vor allem vom Typ der mineralaktiven Steroide, erfolgt in vermindertem Maße.

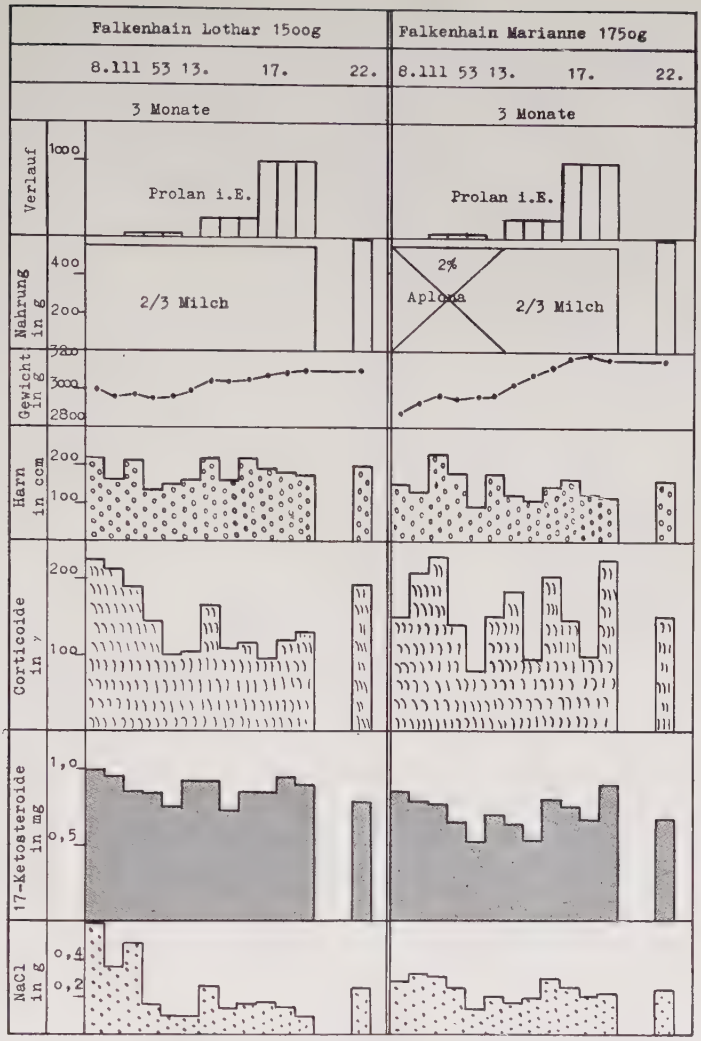


Abb. 11. Zwillinge (♂♀) im Alter von 3 Monaten unter Zufuhr von placentarem Gonadotropin.

Bei diesen unseren Probanden waren Erscheinungen des «Pylorospasmus» nicht vorhanden, eine vermehrte Ausscheidung von Chlor ließ sich im Harn nicht nachweisen, die Gewichtszunahme entsprach derjenigen von Kindern der entsprechenden Altersgruppe, die aus der Tabelle zu ersehen ist. Um zu klären, ob eine sich noch in Tätigkeit befindende fetale Innenzone mit evtl. 17-KS-Produktion vorliegt, haben wir versucht, mit placentärem

Gonadotropin bei Zwillingen (♀ und ♂) einen entsprechenden Eliminationstyp zu erzielen. Wie Abb. 11 zeigt, blieb die über längere Zeit fortgeführte und mit ansteigender, relativ hoher Dosierung vorgenommene Gonadotropinverabreichung ohne jeden Einfluß auf die Eliminierung der beiden Steroidgruppen. — Der Eliminationstyp eines sonst klinisch bekannten Dyscorticismus lag bei diesen unseren Probanden vor, ein klinisch manifester Dyscorticismus war aber nicht vorhanden.

Es ist nicht zu entscheiden, was all diesen abweichenden Eliminationstypen zugrunde liegt. Es ist wahrscheinlich, daß eine andersartige Produktion von Rindenwirkstoffen vorliegt, die Rinde selbst mehr oder minder histologisch anders strukturiert ist. Oder der Stoffwechsel, der normalerweise von der Rinde in geordnetem Muster produzierten Steroide war bei diesen Probanden ein abweichender.

B. Reaktionsabläufe unter ACTH-Zufuhr beim Säugling.

Im Harn des Säuglings — Ausgetragene wie Frühgeburten — konnten Steroidhormone aufgefunden werden. Konnte auch für die ersten Tage nach der Geburt die Quelle in der Mutter, Blut oder Placenta gesucht werden, im späteren Säuglingsalter dürften die im Harn eliminierten Corticoide und 17-KS von der NNR des Säuglings stammen. Diese chemisch bestimmten Rindenhormone oder deren Metaboliten ließen allein keinen bindenden Schluß auf die Funktion der Rinde des Säuglings zu, zeigte doch das Beispiel der NNR-Hyperplasie, daß im Harn Rindenhormone eliminiert werden in ausreichendem oder sogar erhöhtem Maße, ihre biologische Aktivität jedoch eine andere ist und typische Wirkungen der bekannten Rindenhormone vermißt werden. Es war also zu prüfen, wie sich das biologische Spektrum der von der Rinde sezernierten Steroide darstellt und ob während des ganzen Säuglingsalters sowohl bei Ausgetragenen wie Frühgeburten ein uniformer Sekretionstyp vorliegt oder ein abweichendes Verhalten nach Alter, bzw. Entwicklungszustand, anzutreffen ist.

Die Frage nach der Rindenfunktion beim Säugling wurde bereits wiederholt auf Grund des Eosinophilen-Testes geprüft und zu beantworten versucht. Dazu wurde von einigen Untersuchern das ACTH, von mehreren aber das Adrenalin angewandt; über die fragwürdige Brauchbarkeit dieses letzteren Vorgehens wurde bei den Untersuchungen über die Rindenfunktion des Erwachsenen

berichtet. Die Zahl der Eosinophilen wird in den ersten Stunden *(Farquhar),* in den ersten Tagen *(Burell)* niedrig gefunden, und *Schäfer* deutet das Verhalten im Rahmen des Geburts-Stress. *Noack* findet in den ersten Lebenswochen niedrige Eosinophiliezahlen bei Unreifen, abgestuft nach dem Grad der Unreife — tageszeitliche Schwankungen und Unterschiede von Tag zu Tag sind vorhanden. Sowohl der ACTH- wie Adrenalintest wurde als 4-Stunden-Test durchgeführt.

White und *Sutton, Jailer* et al., 1951, untersuchten den Eosinophilenabfall beim Neugeborenen nach Adrenalinzufuhr. Erstere fanden, daß ausgetragene und ältere Kinder wie Erwachsene reagieren, Unreife reagieren anfangs nicht, erst bis sie ein gewisses Gewicht erreicht haben. Letzterer fand auch, daß bei Unreifen vor dem 9. Lebenstag nach Adrenalin kein Eosinophilenabfall über 40% auftritt. Nach diesem Zeitpunkt kommt es zum Abfall der Eosinophilen; die Probanden mit dem niedrigsten Geburtsgewicht brauchen dazu anscheinend am längsten. Ähnliches Verhalten findet auch *Noack.* — Unter ACTH (6 mg als einmalige Dosis) fanden *Jailer* et al. sowohl bei Ausgetragenen wie Frühgeburten bereits am ersten, zweiten oder dritten Lebenstag einen Abfall der Eosinophilen, ebenso finden ihn *Wolman* sowie *Read* et al.; *Klein* und *Hanson* sehen bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche nur einen geringen Abfall nach ACTH (bis zu 12 mg ACTH). *Bergstrand* et al., prüften erneut das Verhalten der Eosinophilen unter ACTH bei Neugeborenen und Frühgeburten und fanden, daß in den ersten Tagen der Eosinophilenabfall zwar geringer ist als bei älteren Säuglingen und beim Erwachsenen, die Tagesschwankungen aber bei ersteren geringer sind, bei älteren daraufhin untersuchten Säuglingen deutlich spontane Tendenzen zu einem Abfall vorhanden sind. Bei älteren Säuglingen fanden *Urban* mit Adrenalin, *Hansen* und *Schön,* ebenso *Tähkä* und *Hallmann* mit Adrenalin und ACTH positive Ergebnisse. Aus unserer Klinik berichtete *Hittmair,* daß bei ältern Kindern die spontanen Tagesschwankungen der zirkulierenden Eosinophilen sehr erheblich sind. Beim ACTH-Versuch kann eigentlich nur ein Abfall von 100%, d. h. ein völliges Schwinden der eosinophilen Blutelemente, als positive Antwort gewertet werden. *Rominger,* 1952, registriert wegen der uneinheitlichen Ergebnisse bei der Eosinophilenzählung den Abfall der Lymphocyten bei Säuglingen im Alter von 4—5 Monaten. Unter ACTH findet er einen Abfall derselben bis 70%. Den Test hatte er erst mit Adrenalin ausgeführt, später aber ACTH angewandt. Wie-

derholt kam es nach Adrenalinzufuhr zu unerwünschten Reaktionen bei den Versuchspersonen.

Read et al. führten außer der Zählung der Eosinophilen auch die Bestimmung der Corticoide und 17-KS im Harn von Neugeborenen und älteren Säuglingen durch. Der Anstieg der Corticoide (formaldehydgebende) im Harn war anfangs geringer, derjenige der 17-KS größer, später lagen die Ausscheidungsverhältnisse umgekehrt. *Klein,* 1951, untersuchte zusätzlich bei einzelnen älteren Säuglingen und Frühgeburten unter ACTH auch die Eliminierung von Natrium, Kalium und Gesamtstickstoff im Harn und fand, daß bei Ausgetragenen bis zum 2.—3. Lebensmonat und bei Frühgeburten auch noch später eine Na-Diurese statt Retention zu verzeichnen war. *Lanman,* 1953a, untersuchte bei Frühgeburten die Corticoidausscheidung unter ACTH und fand sie deutlich erhöht, das adrenocorticotrope Hormon wurde vom 10. bis 20. Lebenstag an 4—5 Wochen lang täglich verabfolgt, indem versucht wurde, der retrolentalen Fibroplasie vorzubeugen. Bei 2 Frühgeburten — Geburtsgewicht 1400 g, Geburtsgewicht 1100 g — wurde eine Bilanz des Na-, K- sowie Gesamt-N_2 vorgenommen, die Bestimmung dieser Werte im Harn unter ACTH-Therapie durchgeführt. Der erste Proband erhielt vom 8. Lebenstag an ACTH, es kam zu einer Na-Diurese, am 16. Tage der ACTH-Zufuhr (Alter der Frühgeburt 24 Tage) wurde diese von der für den Erwachsenen charakteristischen Na-Retention abgelöst. Der andere Proband zeigte eine Erhöhung der Corticoidausscheidung, aber keine Na-Diurese, die Retention desselben war aber auch nicht sehr ausgeprägt. Da die dargestellten Untersuchungsergebnisse einzelner Reaktionsabläufe unter ACTH keine eindeutige Antwort auf die Frage der Funktion der Rinde beim Säugling, vor allem in der Neugeborenenperiode gegeben hatten, war es erforderlich, das biologische Spektrum der von der NNR produzierten Steroide auf breiterer Basis zu ermitteln. Wir wollten eine Vielzahl von Reaktionsabläufen, wie sie von den einzelnen Steroiden der NNR gezeitigt werden, erfassen und durch diese synoptische Betrachtung einen weiteren Einblick in die Funktion der Rinde im Säuglingsalter gewinnen. Um außer der aktuellen auch die potentielle Reserve, bzw. Leistungsfähigkeit, der NNR des Säuglings in den verschiedenen Abschnitten des ersten Lebensjahres messen zu können, wurde die ACTH-Zufuhr über 2 Tage fortgeführt.

Das Untersuchungsgut umfaßt ausgetragene Säuglinge und Un-

reifgeburten vom 1. Lebenstag bis zum Ende des Lebenshalbjahres. 23 Ausgetragene und 40 Frühgeburten wurden untersucht. Nach einer Vorperiode von 2 Tagen erhielten die Säuglinge ACTH für 2 Tage, eine Nachperiode von 3—4 Tagen wurde angeschlossen. Das ACTH (Fa. CIBA, vor allem aber *Organon*[1]) wurde in wäßriger Lösung verabreicht und in den 48 Stunden der Zufuhr folgende Dosen i.m. gespritzt: ¼ der Menge (diese betrug 8—12 IE innerhalb von 24 Stunden) um 8 Uhr des ersten Tages, dann um 14 Uhr und so im 6stündigen Abstand bis um 2 Uhr des zweiten Tages der ACTH-Verabreichung. Diese ACTH-Menge mußte auch beim Neugeborenen, bzw. bei Frühgeburten, verabreicht werden. Das Vorgehen erscheint a priori wenig gerechtfertigt, handelt es sich doch um Probanden unterschiedlichen Gewichtes, bzw. unterschiedlicher Körperoberfläche. Geringere ACTH-Mengen führten beim Neugeborenen, bzw. Frühgeburten, nicht zu einem eindeutigen Reaktionsablauf, oder er trat nur verzögert auf. Man könnte daraus vielleicht eine relative Unansprechbarkeit der Rinde bei dieser Gruppe postulieren, doch ist das nur mit Vorsicht möglich. Es ist nicht klar, wieweit Inaktivierungsmechanismen an der Injektionsstelle bei diesen Probanden, bzw. in diesem Alter, stärker ausgeprägt sind, andersartige Resorptionsverhältnisse für das verabreichte ACTH vorliegen oder andere, noch unbekannte Faktoren dafür verantwortlich sind. Außerdem bleibt zu überlegen, daß beim Neugeborenen die Nebennieren groß sind und mehr ACTH zur Stimulierung brauchen. *Ferrazini* hat für die im Säuglings- und Kindesalter zu verabreichende ACTH-Dosis eine Berechnung angestellt, die Köpergewicht, Körperlänge und Gewicht der NN als Basis benützt. Die Nahrung blieb bei den Probanden, ausgenommen die Neugeborenen und gewisse Frühgeburten, wo ein stufenweiser Nahrungsaufbau erfolgen mußte, während der ganzen Untersuchungsperiode dieselbe. Es wurde das weiße Blutbild verfolgt, im Harn die Ausscheidung der Corticoide und 17-KS gemessen und die Ausscheidung von Chlor, Natrium, Kalium sowie des Gesamt-N_2 ermittelt. Die Blutabnahme erfolgte während der ganzen Untersuchungsperiode täglich um dieselbe Zeit zwischen 18 und 19 Uhr. Am ersten ACTH-Tage war also bereits zweimal das Hormon verabreicht worden, d. h. um 8 Uhr und 14 Uhr.

Die Probanden wurden dem Alter nach in entsprechende Untersuchungsgruppen aufgeteilt.

---

[1] Den Firmen danke ich für die mir zur Verfügung gestellten Präparate.

1. *Ausgetragene.*

Diese zeigen im Alter von 1—6 Monaten folgendes, durch Abb. 12 demonstriertes Verhalten: Es kommt unter ACTH zu den beim Erwachsenen bekannten Reaktionsabläufen. Im Blut tritt ein Abfall der Eosinophilen und Lymphocyten ein, die Granulocyten dagegen steigen an. Im Harn kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung der Corticoide und 17-KS, Chlor und Natrium wer-

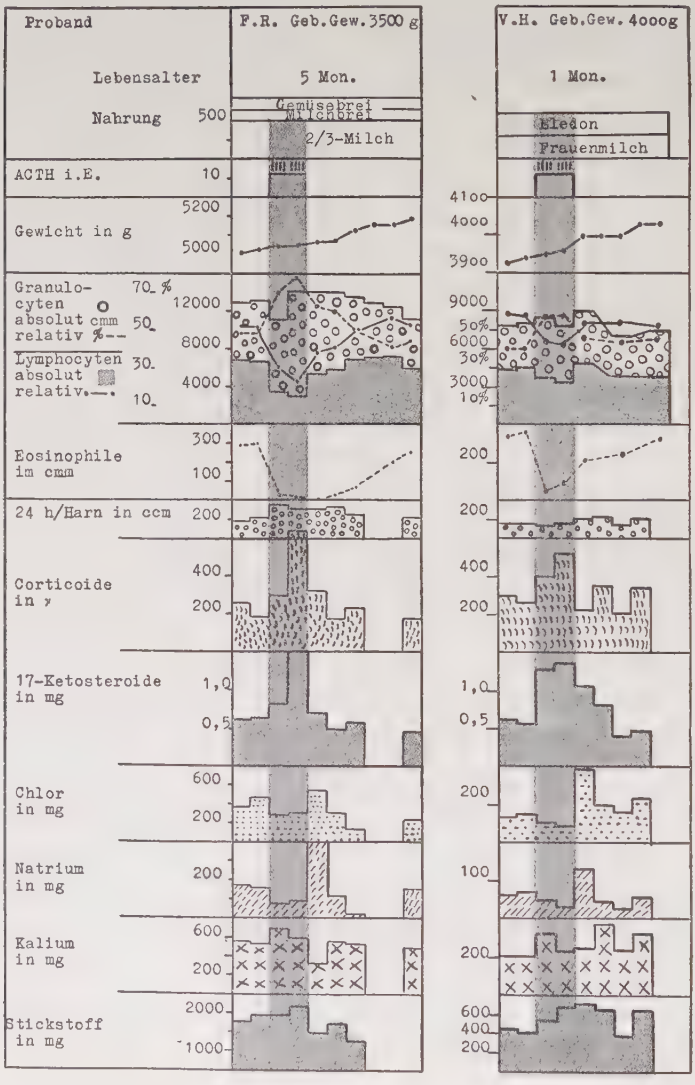


Abb. 12. Ältere Säuglinge (5 und 1 Monat) unter ACTH-Belastung.

den retiniert, Kalium und Stickstoff vermehrt eliminiert. Nach Absetzen der ACTH-Zufuhr kommt es zu einer Natrium- und Chlordiurese, die oft über das Maß der erfolgten Retention hinausgeht und wahrscheinlich durch gegenregulatorische Kräfte bedingt ist. Ebenso geht der folgende Abfall der Steroide unter den Ausgangswert der Vorperiode, um diesen aber bald wieder zu erreichen. Ein Sistieren der ACTH-Produktion in der Hypophyse des Säuglings unter von außen erfolgter Zufuhr des Hormons dürfte dafür

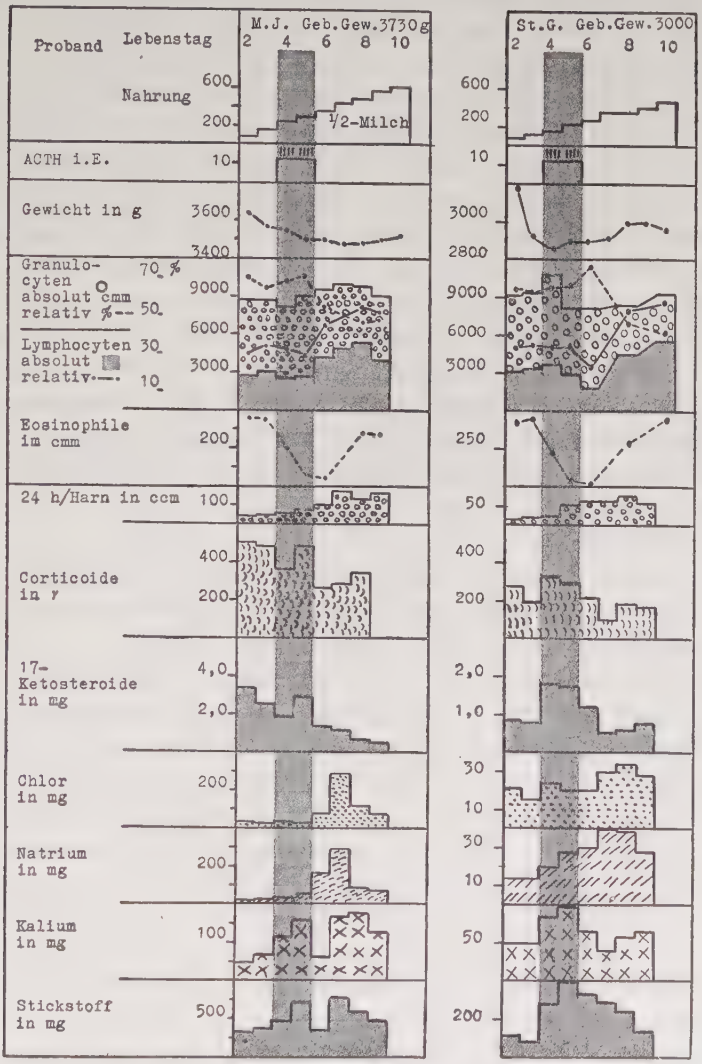


Abb. 13. Neugeborene unter ACTH-Belastung.

verantwortlich sein. — Einer eingehenden Betrachtung bedurften die Neugeborenen, da in diesem Abschnitt beträchtliche Veränderungen der Größe und Struktur der NNR erfolgen, wobei die fetale Innenzone involviert. Wir haben im ganzen 9 Neugeborene untersucht; das ACTH wurde dabei am 3. und 4., bzw. am 4. und 5. Lebenstag, verabreicht. Die Nahrung konnte in diesem Lebensabschnitt nicht gleichbleiben, es erfolgte vielmehr stufenweiser Aufbau derselben. Bei 8 Probanden entsprachen die Reaktionsabläufe denjenigen der älteren Säuglinge, wenn auch die Natriumretention — wahrscheinlich wegen der steigenden Zufuhr in der sich vergrößernden Nahrungsmenge — nicht so prägnant ausfällt (s. Abb. 13). Ein Neugeborenes zeigt aber eine bemerkenswerte Na-Diurese, sonst dieselben Veränderungen. — *Klein,* 1951, 1954a, findet bei seinen Untersuchungen des Mineralhaushaltes das bei uns als Ausnahme beobachtete Verhalten der Na-Diurese als die Regel auch bei jungen, ausgetragenen Säuglingen. Bei seinen Probanden wurde nur über einen Tag ACTH zugeführt, wenn auch in größerer Menge (20 IE). Bei der Durchsicht seiner Tabellen läßt sich aber feststellen, daß 2 Probanden im Alter von 3 Wochen (Case 5 und 9) doch eine Na-Retention aufweisen, wenn auch nicht so ausgeprägt. Die Na-Diurese des folgenden Tages ist zwar sehr deutlich, kann aber durch übermäßige Gegenregulation ausgelöst sein. *Klein* selbst meint, daß erst nach dem 1. bzw. 2. Lebensmonat bei Ausgetragenen die für den Erwachsenen typische Na-Retention unter ACTH auftritt.

Vergleicht man die Steroidausscheidung im Harn des Neugeborenen und des älteren Säuglings, so zeigen die 17-KS unter ACTH bei allen einen fast gleichmäßigen Anstieg auf gut das Doppelte des Ausgangswertes. Die Ausscheidung der Corticoide im Harn des Neugeborenen ist unter ACTH weniger erhöht als beim 4 Wochen alten Säugling, bei diesem bereits auf das Doppelte unter ACTH angestiegen, die Ausscheidung ist am deutlichsten erhöht beim 5 Monate alten untersuchten Säugling. — Bei der vermehrten Steroidausscheidung handelt es sich nicht nur um eine durch das adrenocorticotrope Hormon vermehrte Eliminierung durch die Nieren, sondern sie ist Folge einer vermehrten Produktion von Rindenwirkstoffen in der Adrenocortex, wofür die entsprechenden untersuchten und erfolgten Reaktionsabläufe sprechen. Da nur die bleibende Rinde unter dem ACTH zur Sekretion angeregt wird, muß bei Neugeborenen vor allem eine erhöhte Produktion dieser Verbindungen erfolgen, die als 17-KS eliminiert

werden. Die in der Corticoidfraktion erscheinenden Steroide müßten vermindert gebildet werden, oder durch passive Ausscheidung von Corticoidmaterial aus der involvierenden Innenzone wird die unter ACTH stattfindende deutliche Erhöhung der Corticoide aus der Außenzone überlagert und verwischt.

2. *Frühgeburten.*

Bei den Frühgeburten wurden die Probanden in einzelne Gruppen, abhängig vom Geburtsgewicht und Lebensalter, aufgeteilt. So bildeten wir 3 Gruppen, wobei eine die Unreifen mit einem Geburtsgewicht von 2000 bis 2500 g umfaßt, eine weitere, die Frühgeburten von 1500 bis 2000 g Geburtsgewicht bilden, und eine letzte Gruppe, Unreife von 1000 bis 1500 g, enthält. In der Gruppe von 2000 bis 2500 g zeigt Abb. 14 einen Probanden, bei dem bereits im Alter von 14 Tagen die typische Reaktionsweise der ausgetragenen älteren Säuglinge beobachtet wurde. Dagegen zeigen aber weitere, auch bereits 4 Wochen alte Frühgeburten dieser Gruppe noch ein abweichendes Verhalten. Es tritt statt der Retention von Natrium und Chlor eine Diurese dieser Elektrolyte ein. Außerdem wird hier der kräftige Abfall der Lymphocyten vermißt. Ansonsten findet man die Reaktionsabläufe wie bei den ausgetragenen Säuglingen, es tritt der Abfall der Eosinophilen ein, die Granulocyten steigen an, Corticoide und 17-KS werden vermehrt eliminiert, ebenso Kalium und N_2 vermehrt ausgeschieden. Im Alter von 2—3 Monaten zeigen 5 untersuchte Probanden dieser Gruppe unter ACTH die typische Reaktionsweise.

Die Gruppe 1500 bis 2000 g zeigt in Abb. 15 zwei Probanden im Alter von 4 Wochen. Einer davon zeigt die typische Reaktionsweise in allen Sparten, der andere demonstriert eine Na-Diurese und läßt außerdem die absolute Lymphopenie vermissen. Der Reaktionsablauf unter ACTH bei den Probanden dieser Gruppe von Unreifen erfolgt auch im 2. bzw. 3. Lebensmonat oft in der abweichenden Weise. Das Fehlen der absoluten Lymphopenie ist dabei keine obligate Begleiterscheinung der Na- und Chlordiurese. Oft ist letztere ausgeprägt und doch tritt ein deutlicher Abfall der Lymphocyten ein. Durch Entlassung der zur Aufzucht aufgenommenen Unreifen gerade in diesem Lebensalter wird leider der Umfang des Untersuchungsgutes verkleinert, so daß der genaue Zeitpunkt, wo die typische Reaktionsweise bei allen Probanden eintritt, nicht genau festgelegt werden kann. Die Gruppe von 1000 bis 1500 g demonstriert auch noch im Alter von 4 Monaten Proban-

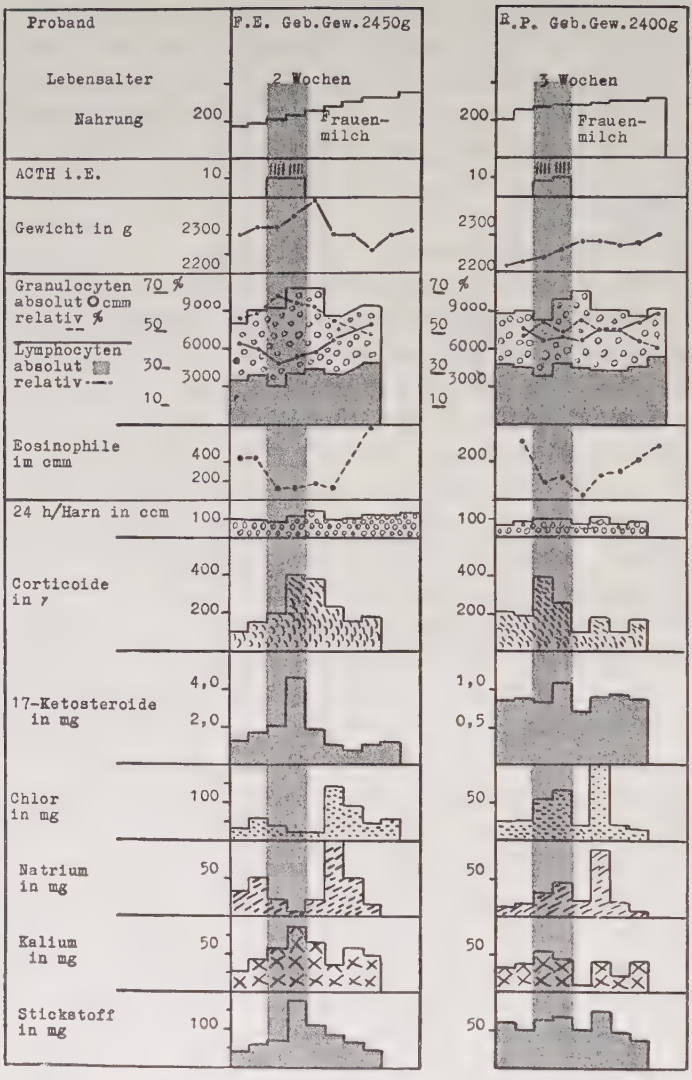


Abb. 14. Frühgeburten I (2000—2500 g) unter ACTH.

den mit einem abweichenden Verhalten (s. Abb. 16). Einer davon zeigt, wenn auch nicht zu ausgeprägt, Na-Retention, ebenso die absolute Lymphopenie, bei anderen Probanden kommt es zu einer Na-Diurese, außerdem fehlt oft die Lymphopenie. In dieser Gruppe dauert es also noch länger, bis die typische Reaktionsweise bei allen Probanden ausgeprägt ist. Einmal konnte sie unter ACTH bereits

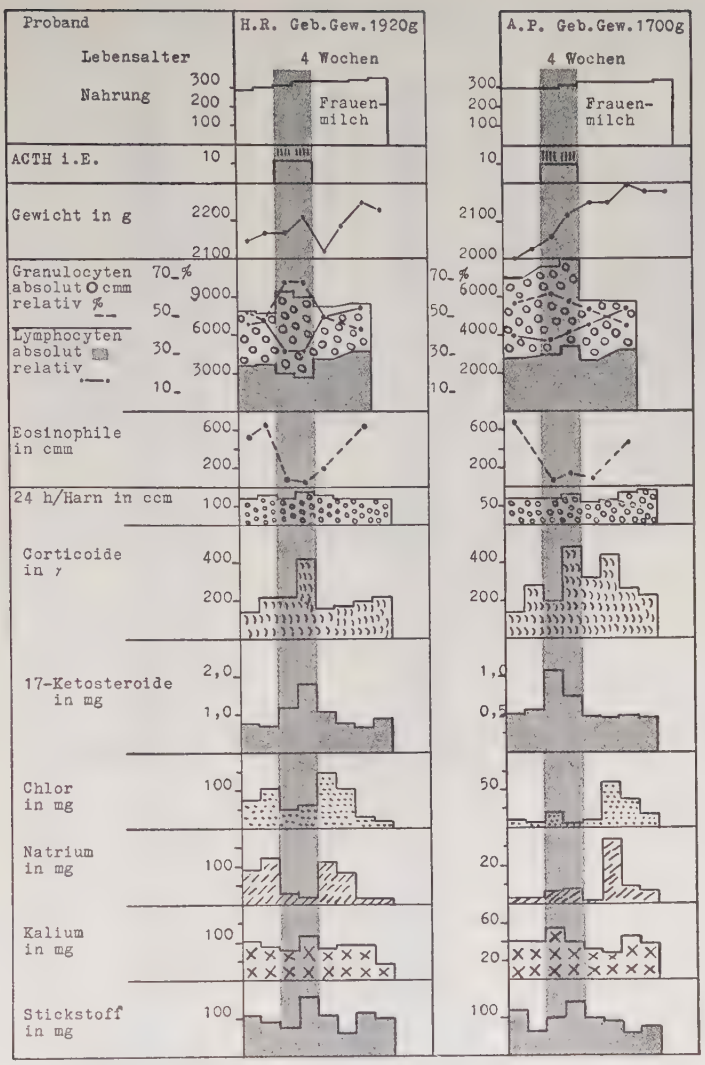


Abb. 15. Frühgeburten II (1500—2000 g) unter ACTH.

bei einem 2 Monate alten Probanden dieser Gruppe vorgefunden werden.

Die Reaktionsabläufe beim gesamten Untersuchungsgut sind in Tab. V dargestellt. Als abnorme Reaktion werden Ausbleiben einer sonst unter ACTH eintretenden Veränderung (Eo- und Lymphopenie, Granulocytose) bezeichnet sowie das paradoxe Ein-

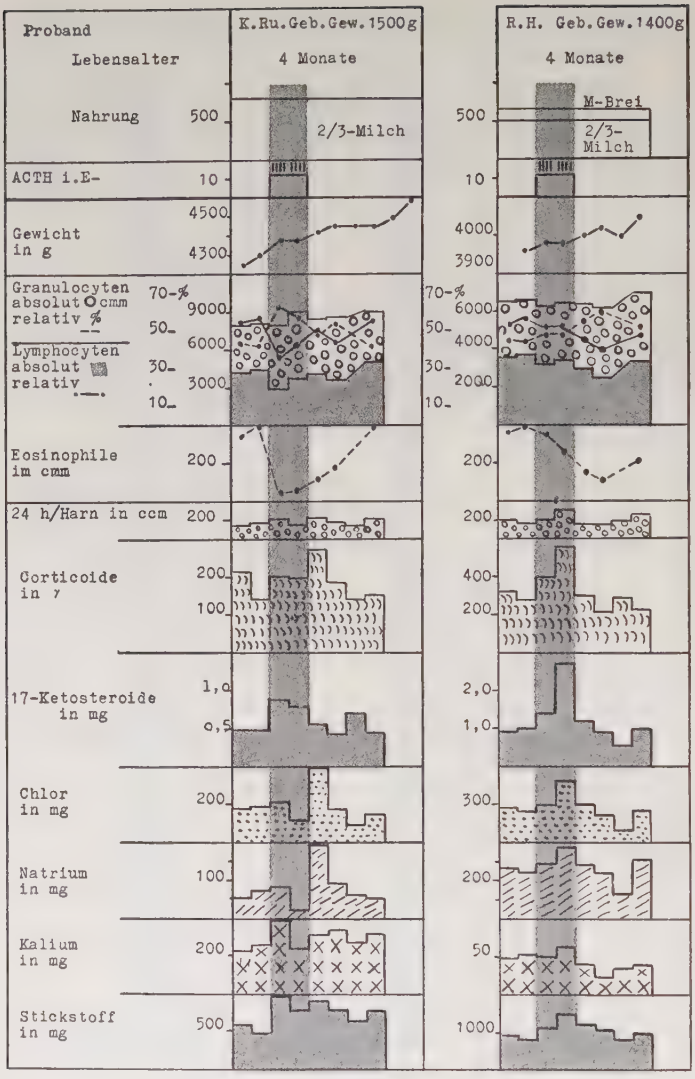


Abb. 16. Frühgeburten III (1000—1500 g) unter ACTH.

treten einer Na- und Chlordiurese. Letztere ist eigentlich ein Kardinalsymptom des andersartigen Reaktionsablaufes unter ACTH, oft wird es vom Fehlen der Lymphopenie begleitet. Neugeborene — Ausgetragene — zeigen gelegentlich dieses abweichende Verhalten. Bei Frühgeburten ist es in den ersten Wochen die Regel, um dann zu schwinden und der Na- und Chlorretention sowie der Lympho-

TABELLE V.

Darstellung der Reaktionsabläufe unter ACTH bei Ausgetragenen und Frühgeburten.

(0 = normales Verhalten; + = abnorme Reaktion)

		Neugeb.	2–4 Wochen	2 Monate	3–5 Monate
Ausgetragene	G %	00000000	00	0000	000000000
	L %	00000000	00	0000	000000000
	G abs.	00+00+00	00	0000	00000+0+0
	L abs.	0000+000	00	000+	000000000
	Eos. abs.	00000000	00	0000	000000000
	Corticoide	00000000	00	0000	000000000
	17-KS	00000000	00	0000	000000000
	Cl	000000+0	00	0000	000000000
	Na	00000 +0	00	0000	000000000
	K	000 00	00	0+00	000000000
	N_2	000 000	00	0000	000000000
Frühgeburten 2500—2000 g	G %	000	000000	0000	0
	L %	000	000000	0000	0
	G abs.	000	000000	0000	0
	L abs.	+00	0++0+0	0+00	0
	Eos. abs.	000	000000	0000	0
	Corticoide	000	000000	0000	0
	17-KS	000	000000	0000	0
	Cl	00+	0++++0	0000	0
	Na	00+	0+ ++0	0000	0
	K	0	00 00	0000	0
	N_2	0	000 00	0000	0
Frühgeburten 2000—1500 g	G %	000	0000	00000	0
	L %	000	0000	00000	0
	G abs.	000	0000	+0000	0
	L abs.	+00	00+0	0000+	0
	Eos. abs.	000	0000	00000	0
	Corticoide	+00	0+000	00000	00
	17-KS	000	00000	00000	00
	Cl	+++	++++0	+00++	+0
	Na	++	++0	+00++	0
	K		00	0	0
	N_2	+	+ 00	0000	0
Frühgeburten 1500—1000 g	G %	00	0	000	0000
	L %	00	0	000	0000
	G abs.	00	0	00+	0000
	L abs.	+0	0	+00	+000
	Eos. abs.	00	0	000	0000
	Corticoide	00	+	000	00000
	17-KS	00	0	000	00000
	Cl	++	+	+0+	++0+0
	Na	++		+0+	+0+0
	K			0	0 00
	N_2		+	00	0000

penie Platz zu machen. Die kleinsten Frühgeburten brauchen dazu am längsten, hier ist sogar im 4. bis 5. Lebensmonat öfters noch die paradoxe Reaktion unter ACTH vorzufinden.

Dieses andersartige Verhalten könnte vielleicht durch eine Nonresponse der Peripherie, wo die unter ACTH produzierten Steroide wirken sollen, bedingt sein. Um das zu entscheiden, wurde Un-

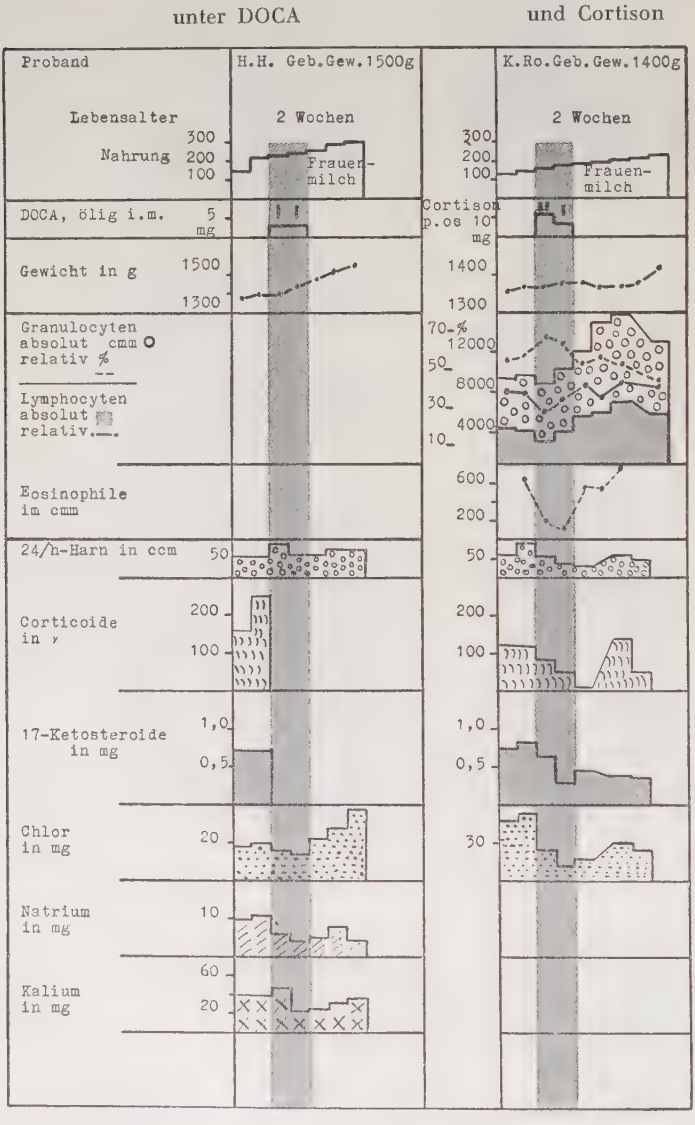


Abb. 17. Frühgeburten III (1000—1500 g)

reifen DOCA einerseits und Cortison andererseits verabreicht. Es zeigte sich (s. Abb. 17), daß DOCA zu einer deutlichen Na-Retention führt und bei oraler Verabreichung von Cortison ein Lymphocytenabfall eintritt. Dabei kommt es im Harn zur Verminderung der Corticoid- und 17-KS-Ausscheidung. Führt man bei Neugeborenen Cortison zu, wie es in Abb. 18 dargestellt ist, so ergeben sich verschiedene Reaktionsabläufe, je nach Art der

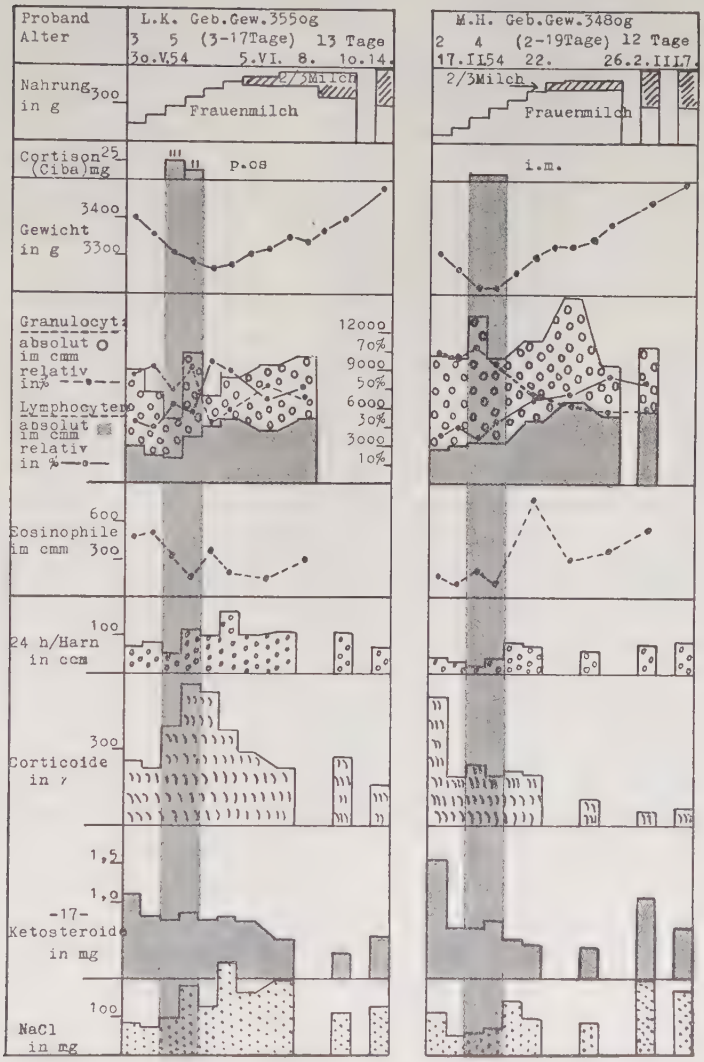


Abb. 18. Neugeborene unter Cortison-Zufuhr.

Zufuhr des Rindenhormons. Bei peroraler Zufuhr über 2 Tage treten Eo- und Lymphocytenabfall ein; im Harn kommt es aber nicht zu einer Senkung der Steroidausscheidung. Im Gegenteil, die Corticoide werden vermehrt eliminiert, als ob das zugeführte Corticoid oder sein Metabolit hier zur Ausscheidung käme. — Nach i.m. Zufuhr des Hormons werden beim anderen Probanden die Veränderungen im Blutbild vermißt; im Harn kommt es aber zu einer Verminderung der 17-KS-Ausscheidung für einige Tage. Diese Depression wird von einem Anstieg abgelöst, dann fällt der Wert wieder etwas ab. Es war also zu einer Bremsung der ACTH-Produktion in der Hypophyse des Neugeborenen gekommen, diese hatte dann mit einer erhöhten Tätigkeit eingesetzt, ein Verhalten, wie es von amerikanischen Autoren als «rebound»-Phänomen bezeichnet wird. Das i.m. zugeführte Cortison muß also einen anderen Umbau erfahren haben als das peroral verabreichte; das Wirkungsspektrum der entstandenen Metaboliten war unterschiedlich.

Zur Erklärung dieses unter ACTH andersartigen, der typischen Reaktionsweise langsam Platz machenden Reaktionsablaufes bei Unreifen, ausnahmsweise auch bei ausgetragenen Neugeborenen, müssen grundsätzlich die von *Klein* skizzierten Möglichkeiten diskutiert werden. Einmal kann die Rinde ein anderes Steroidmuster produzieren — abnorme Steroide. *Lewis* und *Wilkins* fanden bei der Nebennierenrindenhyperplasie unter ACTH eine Na-Diurese. Diese Verhältnisse werden an Hand einer eigenen Untersuchung bei einem 5jährigen Mädchen mit einer kongenitalen NNR-Hyperplasie dargestellt (s. Abb. 19). Klinischer Befund: Die Clitoris ist deutlich vergrößert, eine Genitalbehaarung beginnt sich auszuprägen, die Stimme ist etwas tief. Die Probandin eliminiert 17-KS in erheblich vermehrtem Maße, nämlich 10—15 mg im 24-Stunden-Harn (Normalbereich für dieses Alter: 1—2 mg). Die Corticoidausscheidung ist leicht erhöht. Während einer Masernerkrankung tritt bei dem Mädchen im Rahmen einer Stress-Situation eine gesteigerte Rindentätigkeit ein. Die Eosinophilen fallen ab, im Harn werden beide Steroidgruppen vermehrt eliminiert, die Ausscheidung der 17-KS ist dabei deutlicher gesteigert. — Unter ACTH kommt es zu einem Abfall der Eosinophilen und Lymphocyten, vermehrter Steroidausscheidung im Harn, im Urin ist eine Na- und Chlordiurese statt der Retention deutlich ausgeprägt. — Unter Cortisonzufuhr kommt es zu einem raschen und tiefgehenden Abfall der 17-KS im Harn, ein Beweis, daß diese Verbindungen in

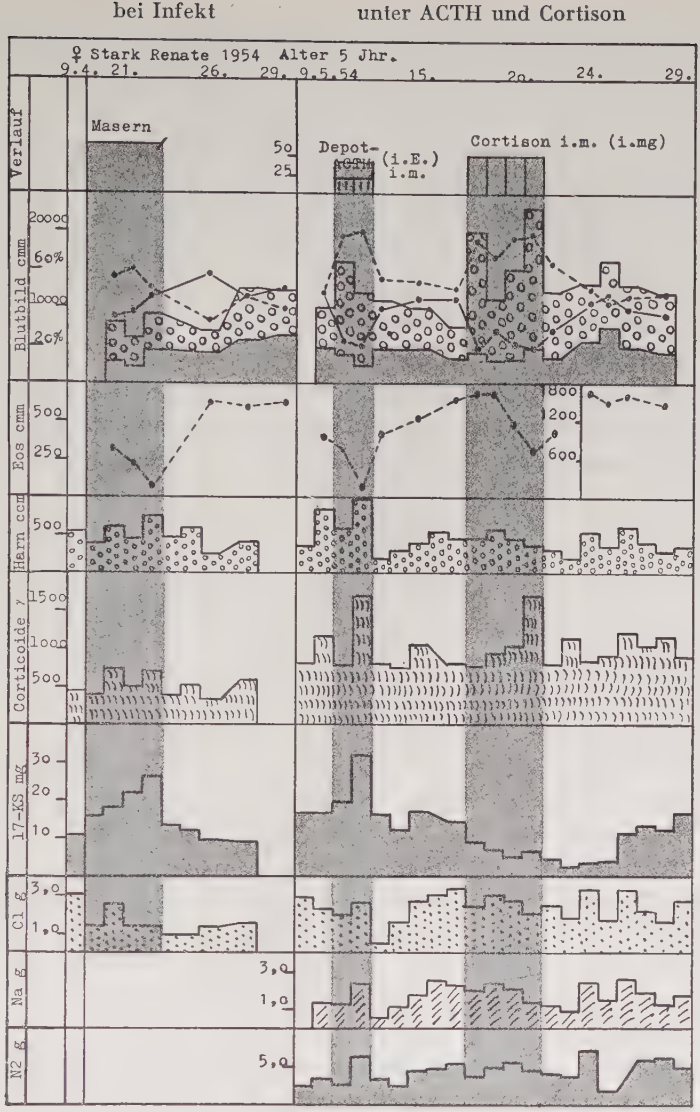


Abb. 19. Adrenogenitales Syndrom bei ♀, 5 Jhr.

einer hyperplastischen und von der Hypophyse gesteuerten NNR gebildet werden. Das zugeführte Cortison bremst die ACTH-Produktion in der Hypophyse des Probanden. Beim Vorliegen eines Tumors der NNR, der autochthon arbeitet, würde der Abfall der 17-KS im Harn unter Cortison nicht erfolgen. So kann eine Abgrenzung von Hyperplasie oder Tumor der NNR vorgenommen

werden. — Zweitens könnte für die unter ACTH erfolgende Na-Diurese angeschuldigt werden, daß die Rinde zwar Steroide normaler Natur produziert, diese aber so metabolisiert werden, daß sie eine Na-Diurese entfalten und nach unseren Untersuchungsergebnissen oft einen lymphopenischen Effekt vermissen lassen. Oder die Hormone werden in einem solch gestörten Verhältnis sezerniert, daß eine Na-Diurese erfolgt, wie bei einem Morbus Addison, der mit DOCA eingestellt ist und dem Cortison zusätzlich verabreicht wird. — Bei Erwachsenen wurde die Beeinflussung der Na-Ausscheidung im Harn unter ACTH von einigen Untersuchern aufgezeigt. *Liddle* et al. zeigten, daß größere Mengen von Kaliumsalzen in der Lage sind, die durch ACTH induzierte Na-Retention zu verhindern. Diese Möglichkeit dürfte aber bei unseren Frühgeburten wegfallen, denn gleichaltrige Praematuri zeigen bei derselben Nahrung einmal Na-Retention, wobei aber die andere Gruppe Na-Diurese aufweist. Außerdem hat unlängst *Arnold* berichtet, daß bei Versuchspersonen der typische Reaktionsablauf unter ACTH abgewandelt wird, wenn i.v. pyrogene Substanzen zugeführt werden. Unter Typhus-H-Antigen-Zufuhr kam es dabei zu einem starken initialen Na-Verlust. In unserem Untersuchungsgut wurde aber der Stress nicht modifiziert, es kam immer nur ACTH allein zur Anwendung.

Wahrscheinlich kann die Ursache dieser andersartigen Reaktionsweise durch chromatographische Analysen des Steroidspektrums im Harn, bzw. Blut, erfolgen. Dadurch kann aber die Frage nach dem von der Rinde produzierten Hormonspektrum nicht klar beantwortet werden, denn die Umwandlungsmechanismen der sezernierten Rindensteroide sind unbekannt. Allein die Bestimmung des NNR-Hormons in der NN-Vene könnte darüber Auskunft geben, ist aber praktisch undurchführbar.

3. *ACTH-Zufuhr bei Säuglingen unter besonderen Bedingungen.*

a) Langzeitige Verabreichung von ACTH.

Bei der sonst üblichen Zufuhr des ACTH über 2 Tage hatte es sich gezeigt, daß die Cortex in steigendem Maße die Fähigkeit hat, Steroide zu eliminieren. Ihre potentielle Reserve war also als gut zu bezeichnen. Bei einzelnen Probanden wurde nun geprüft, wie bei Weiterführung der ACTH-Verabreichung einige Tage die Leistungsfähigkeit der Rinde zu steigern ist. Mit einer etwas niedrigeren Tagesdosierung wurde begonnen, diese dann gesteigert und dann langsam die Menge abgebaut. So wollten wir den physiologi-

schen Bedingungen entgegenkommen, vor allem aber durch den langsamen Abfall allmählich die Eigenproduktion aus der Hypophyse des Probanden in Tätigkeit kommen lassen. Die ACTH-Zufuhr erfolgte über 4 bzw. 6 Tage. Wir wählten dazu jüngere Säuglinge, da bei der sich aufbauenden bleibenden Rinde eine starke Beanspruchung der Rindenelemente durch endogene Bedingungen bereits vorliegt und die exogene Belastung zusätzlich den Zellen noch viel abverlangen mußte. Es zeigte sich aber, daß die Rinde auch in solchen Situationen zur Reaktion fähig ist. Bei dem Ausgetragenen im Alter von 4 Wochen kommt es zum Anstieg der 17-KS-Ausscheidung im Harn auf das Sechsfache, die zwei Monate alte Frühgeburt reagiert zwar nicht so ausgiebig, die Steroidausscheidung steigt aber kontinuierlich an (s. Abb. 20). Der katabolische Einfluß der gebildeten Glucocorticoide zeigt sich in einem deutlichen Anstieg der Gesamt-N_2-Ausscheidung im Harn. Die Gewichtskurve steigt während der ACTH-Zufuhr an, wahrscheinlich durch Salz- und Wasserretention, nach Absetzen des ACTH kommt es aber zu einer erheblichen Gewichtsabnahme.

b) ACTH-Belastung beim Eliminationstyp. Dyscorticismus.

Es wurde versucht, auch bei Probanden mit abweichendem Eliminationstyp von Corticoiden und 17-KS im Harn durch ACTH-Belastung einen besseren Einblick in die Tätigkeit der Rinde zu gewinnen. Abb. 21 zeigt einen Harnsteroid-Dyscorticismus mit hoher 17-KS-Ausscheidung und gering erhöhter Corticoidausscheidung im Alter von 4 Wochen (ausgetragener Säugling) unter ACTH-Zufuhr über 3 Tage. Im Blutbild tritt ein Abfall der Lymphocyten auf, die Granulocyten steigen an, der Abfall der Eosinophilen setzt etwas zögernd ein, erfolgt dann aber ausgiebig bis zum Schwinden dieser Blutelemente. Die Corticoidausscheidung im Harn steigt an, doch nicht zu deutlich, die 17-KS-Eliminierung wird deutlich vermehrt. Die Chloride werden retiniert, eine Reaktionsweise, die bei einem Rindendyscorticismus nicht vorliegen könnte. Bei diesem ist das Gegenteil, eine Chlordiurese, vorhanden. — In der Tabelle ist rechts davon eine Frühgeburt im Alter von 3 Monaten mit demselben Typ des Harnsteroid-Dyscorticismus unter einem Infekt, demnach erhöhter ACTH-Eigenproduktion, dargestellt. Hier steigen die Corticoide im Harn etwas deutlicher an, fast so deutlich, wie bei den 17-KS der Anstieg erfolgt. Die Nahrungszufuhr wurde unverändert beibehalten, die im Harn beim Probanden aufgetretene Verminderung der Chloridausscheidung kann also auch gegen die Annahme sprechen, daß diesem Harn-

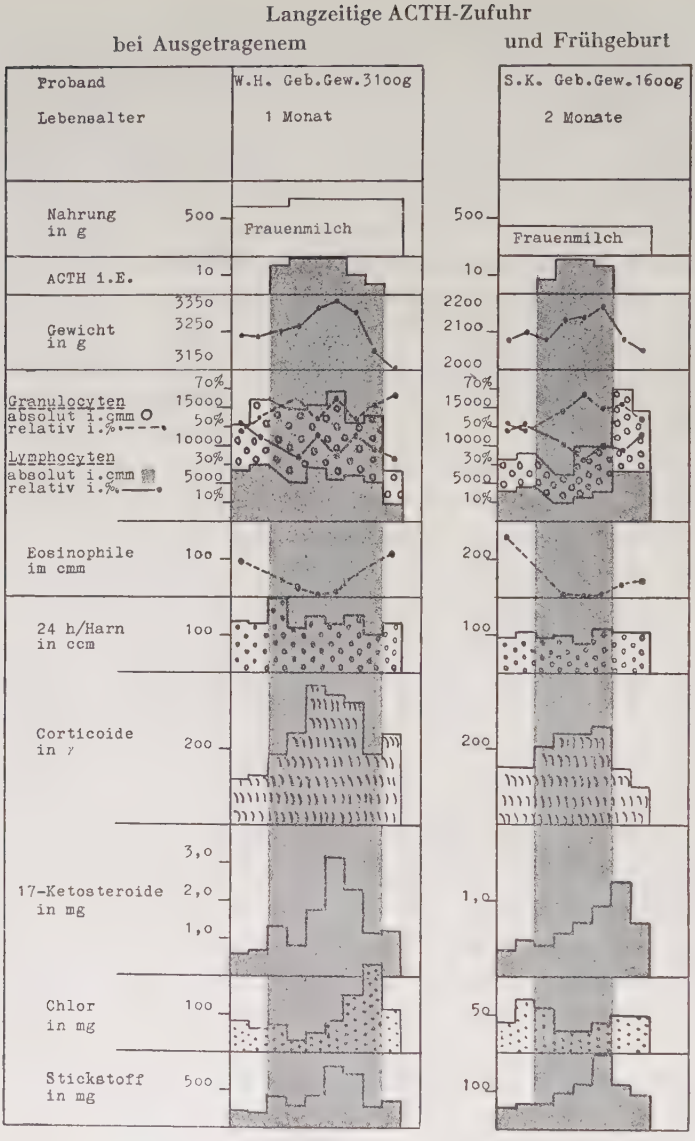


Abb. 20.

steroid-Dyscorticismus ein Rindendyscorticismus von bisher unbekanntem Typ entspricht.

Außerdem war es möglich, bei zwei Harnsteroid-«Dyscorticisten» vom Typ — normale Corticoid-, tiefe bis unternormale 17-KS-Ausscheidung — die Reaktionsabläufe unter ACTH-Zufuhr zu überprüfen (s. Abb. 22). Bei beiden Probanden handelt es sich

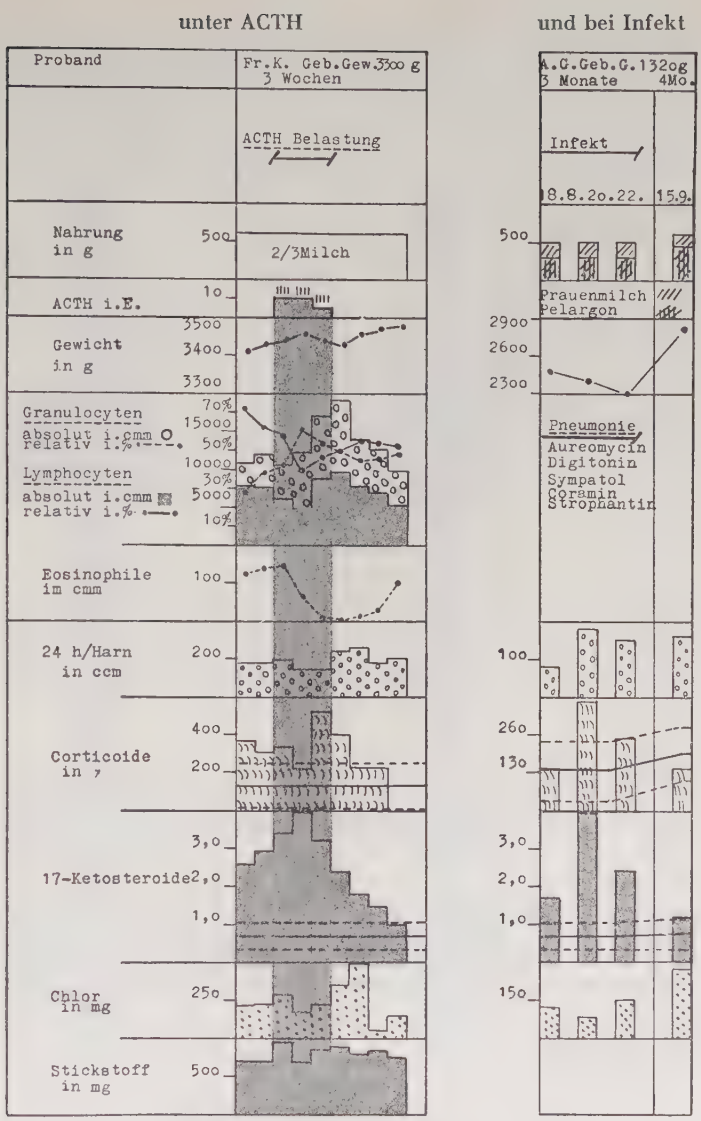


Abb. 21. Eliminationstyp. Dyscorticismus

um Frühgeburten; bei dem einen erfolgte die ACTH-Belastung in der ersten Lebenswoche, beim andern im Alter von 3 Monaten. Das Neugeborene zeigte bei einer täglichen Zufuhr von nur 5 IE ACTH (aufgeteilt in 4stündliche Injektionen) im Blutbild prompt typische Veränderungen, im Harn stieg sowohl die Ausscheidung der Corticoide wie auch diejenige der 17-KS nur zögernd an, um

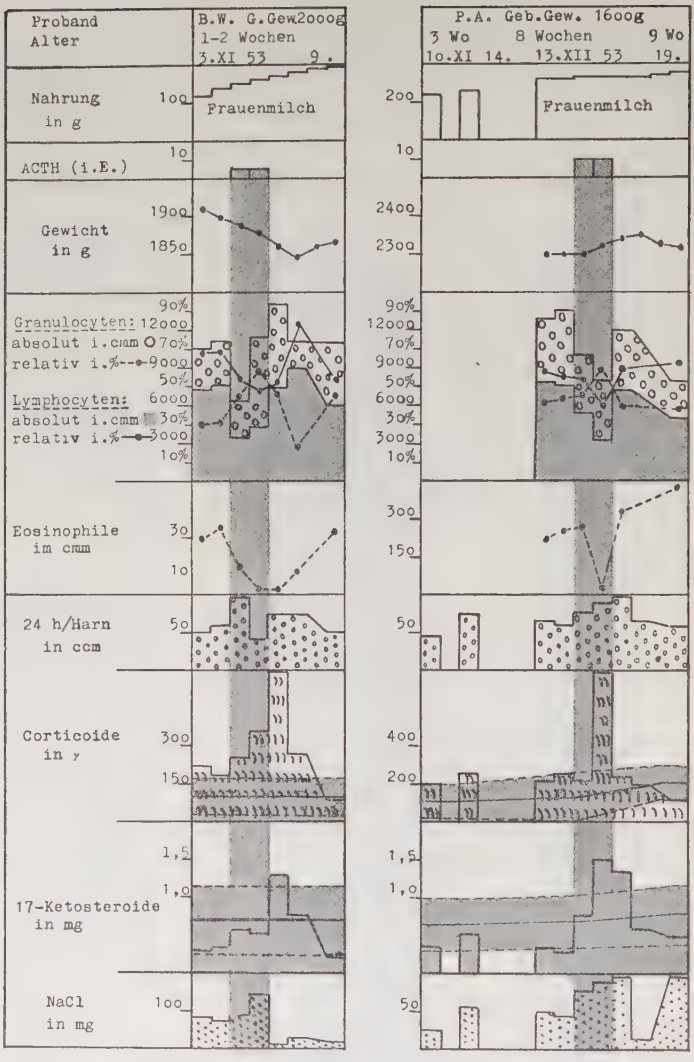


Abb. 22. Eliminationstyp — Dyscorticismus unter ACTH.

erst am Tag nach Absetzen der ACTH-Zufuhr die höchste Ausscheidung zu erreichen. Im Harn war die auch sonst in diesem Alter bei Frühgeburten unter ACTH eintretende Chlor-Diurese vorhanden. Beim 3 Monate alten Probanden war auch beim Eosinophilenabfall eine gewisse Verzögerung zu verzeichnen, im Harn trat eine vermehrte Ausscheidung der 17-KS bereits am ersten Tage der ACTH-Zufuhr ein; der Anstieg der Corticoide er-

folgte erst am weiteren Tage der Verabreichung des corticotropen Hormons. Es kam also zur starken — wenn auch etwas zögernden — Erhöhung der vorher in geringem Maße ausgeschiedenen 17-KS. Man hat den Eindruck, daß diese Verbindungen vor der ACTH-Zufuhr nicht eliminiert werden konnten, unter der Hormonzufuhr die Fähigkeit dazu gegeben war und durch hinzukommende Neuproduktion in den Rindenelementen eine weitere und — durch diese beiden Momente bedingte — schließlich sehr hohe 17-KS-Eliminierung resultierte. Legt man — spekulativ — bei diesem Probanden den Betrachtungen eine normale 17-KS-Ausscheidung (den Mittelwert dieses Lebensabschnittes) zugrunde (da die Corticoidausscheidung normal ist), dann ist der hohe 17-KS-Anstieg nur das Doppel des angenommenen Ausgangswertes, was in der Regel bei den ACTH-Belastungen der Altersgenossen vorzufinden ist. Es müßte also bei den Probanden mit diesem Eliminationstyp — Dyscorticismus eine Störung der 17-KS-Formung —, bzw. Eliminierung, vorliegen, die unter ACTH beseitigt werden kann. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine Störung der Leberfunktion, die ja bei Frühgeburten in verschiedenem Maße eine Beeinträchtigung einiger Funktionen aufweist (*Rominger,* 1952a).

C. Dystrophie des Säuglings und Rindenfunktion.

Bei quantitativ oder qualitativ unzureichender Ernährung, bei chronischen Infekten oder bei rezidivierenden akuten Infekten, kommt es im Säuglingsalter zum für den Pädiater gut bekannten Zustandsbild der Dystrophie. Bei dieser Ansatzstörung fehlt das sonst so gut ausgeprägte Fettpolster des Säuglings, auch eine Verminderung des übrigen aktiven Protoplasmas tritt ein, das Gewicht des Säuglings ist deutlich vermindert. Die veränderte Situation äußert sich in einer erhöhten Infektanfälligkeit, zur Behebung dieses Hungerzustandes zugeführte Nahrung kann nicht mehr anabolisiert werden, es tritt Gewichtsstillstand ein, ja sogar Gewichtsabnahme erfolgt, eine paradoxe Reaktion ist vorhanden.

In der Pathogeneseforschung dieses Zustandsbildes ist noch manches offen, trotz eifrigen Bemühens vieler Untersuchungen auch in letzter Zeit — *Kerpel-Fronius, Rominger, Ströder* und *Zeisel, Choremis* und *Nicolaides.* Diese Autoren haben die Stoffwechselstörungen in verschiedener Richtung aufgefunden und *Choremis* und *Nicolaides* äußern, daß «bei Dystrophie wahrscheinlich ein endokriner Schaden, der die Funktion des Insulins und seine Be-

ziehungen zur Nebennierenfunktion betrifft», besteht. *Salazar de Sousa* berichtet über Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei dystrophischen Säuglingen und findet bei Glukosebelastung neben normaler Reaktion einen diabetischen Kurventyp, dessen Ursache er in einer Fettleber annimmt. Bei einem Teil der Säuglinge ist der Typ des Hyperinsulinismus vorhanden. Eine adrenocorticale Insuffizienz möge in diesem Falle vorliegen.

Die anatomischen Befunde an den NNen bei der Säuglingsdystrophie sind oft nur gering (*Finkelstein, L. F. Meyer* und *Nassau*). *Tähkä* findet bei den Säuglingen, die an einer über Monate dauernden Gastroenteritis verstarben und bei denen auch eine chronische Unterernährung als pathogenetisches Moment berücksichtigt werden muß, kleine, lipoidreiche NNen. Der Befund soll dem einer Hypophysenunterfunktion entsprechen. Ist die Unterernährung, bzw. die Dauer der chronischen Gastroenteritis, nicht so lange ausgedehnt, liegen vergrößerte, lipoidreiche NNen vor.—Beim Tier sind von mehreren Autoren verschiedene Befunde erhoben worden (*Jackson,* 1915; *Elliot* und *Tuckett,* 1906; *Sarason,* 1943; *Mulinos* und *Pomerantz,* 1941; *Uehlinger,* 1948, u. a.). Vergrößerungen der NNen oder auch Verkleinerung wurde beobachtet, lipoidreiche wie auch arme Rindenelemente wurden angetroffen. *Selye* (1950) erklärt diese widersprechenden Befunde mit dem dynamischen Ablauf des Anpassungsvorganges an den Hungerzustand. Er selbst findet bei einer proteinarmen Diät bei Tieren kleine NNen mit reichlich Lipoid, ein Befund, den auch *Sayers,* 1949, erhoben hat. Dieser Autor findet dabei aber keinen Mangel in der ACTH-Produktion. *Uehlinger* berichtet über Nebennierenveränderungen beim Hunger des Erwachsenen: «NNR-Hyperplasie, Entfettung und vacuoläre Entmischung sind eng mit der chronischen Unterernährung verbunden. Sie gehören zu den zentralen Erscheinungen des Hungerschadens im Rahmen der Anpassung an die kalorisch defizitäre Nahrung und des Zusammenbruches — Adaptationssyndrom von *Selye*.»

Die pathologische Anatomie weist also auf eine gewisse Dynamik in den Rindenelementen hin, Darniederliegen wird bei schweren und langdauernden Hungerzuständen angenommen. Abweichendes Verhalten im KH-Stoffwechsel bei einigen Dystrophikern läßt die Frage nach einer Unter- oder Dysfunktion auftauchen. Untersuchungen über die Tätigkeit der Nebennierenrinde waren demnach angezeigt. Zur Eingruppierung der Säuglinge in dieses Untersuchungsgut der Dystrophie — es umfaßt 26 dystrophe

Säuglinge im Alter von 4 Wochen bis 9 Monaten — wurde neben dem Ernährungszustand auch die Anamnese gewürdigt. Hunger für kurze Zeit führt auch zum Gewichtsstillstand, nach Zulage von ausreichender Nahrung steigt die Gewichtskurve aber flott wieder an. Hunger für lange Zeit, schwere Infekte, rezidivierende akute Ernährungsstörungen mußten vorausgegangen sein; außer dem fehlenden Normalgewicht mußten die Säuglinge das Kriterium aufweisen, daß sie auf adäquate Nahrung nicht prompt, sondern erst sehr zögernd mit einer Gewichtszunahme antworteten. Relativ gut, aber nicht ausreichend ist der Grad der Störung durch das fehlende Gewicht aufgezeigt, und es wurde versucht, ihn mit dem Gewichts- oder Entwicklungsquotienten zur Darstellung zu bringen. $\frac{\text{Istgewicht}}{\text{Sollgewicht}}$ ergibt normalerweise 1,0. Die entsprechenden Quotienten liegen bei unseren Probanden unter 1 und erreichen mit 0,5 den tiefsten Wert. Diese Beurteilung läßt die Körpergröße unberücksichtigt. Es wurde deshalb auch der entsprechende Längenquotient gebildet; hier liegen die so gewonnenen Werte bei oder nur gering unter 1. Erst länger bestehende Dystrophien beeinträchtigten also, wie bekannt *(Czerny, Kerpel-Fronius),* das Längenwachstum. Das Untersuchungsgut kann als schwere Dystrophie bezeichnet werden, schwerste Atrophien gelangten nicht zur Beobachtung. Die Säuglinge wurden anfangs und dann während des Klinikaufenthaltes wiederholt, soweit möglich, untersucht.

Die Steroidausscheidung wurde überprüft, zur Zeit der ausgeprägten Dystrophie mehrere Probanden einer ACTH-Belastung unterzogen, nach Besserung, bzw. Beseitigung der Dystrophie, abschließende Untersuchungen vorgenommen und bei einigen Probanden erneut corticotropes Hormon zugeführt.

Abb. 23 zeigt, daß im Harn der Säuglinge bei Dystrophie die Corticoide in normalem Maße im Harn eliminiert werden, die Werte verteilen sich über den ganzen Normalbereich. Die Ausscheidung der 17-KS ist vermindert, die Werte liegen im untersten Teil des Streubereiches und darunter. Es liegt also beim Dystrophiker ein Harnsteroid-Dyscorticismus vor, ein Eliminationstyp mit normaler Corticoid- und erniedrigter 17-KS-Ausscheidung im Harn. Schon bei der Darstellung der abweichenden Eliminationstypen bei Ausgetragenen und Frühgeburten waren Probanden aufgefallen, welche diesen Eliminationstyp aufwiesen. Es hatte sich dabei vorwiegend um Frühgeburten gehandelt, die sonst kli-

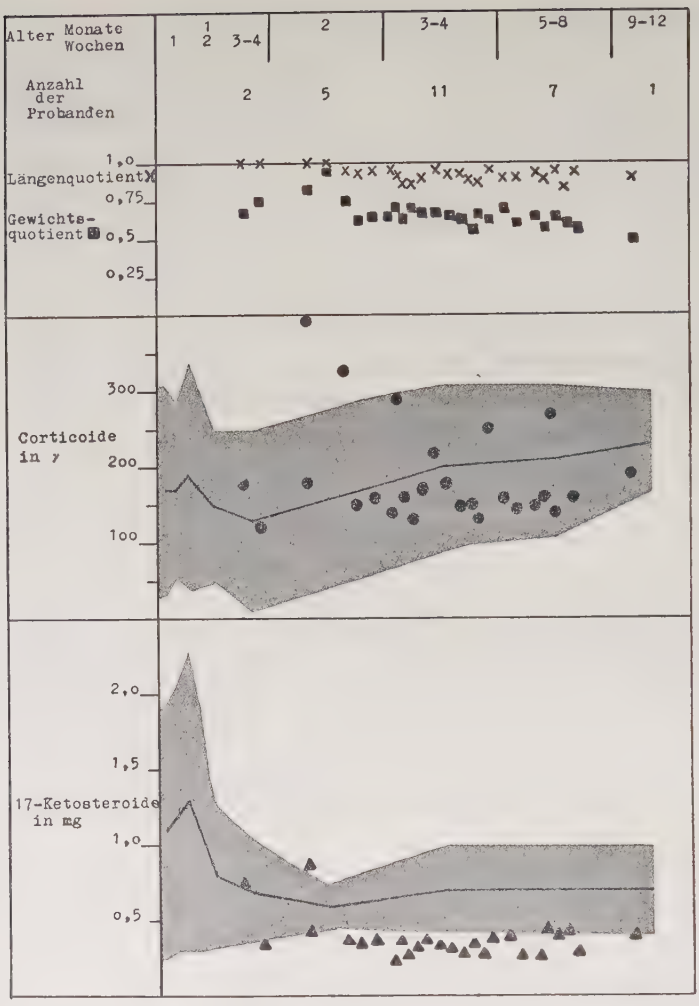


Abb. 23. Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn des Säuglings bei Dystrophie.

nisch unauffällig waren. — Es besteht die Möglichkeit, daß bei der Säuglingsdystrophie in der NNR selbst eine abweichende Steroidsynthese vorliegt. Andererseits kann aber auch der Hormonstoffwechsel verändert sein und die Ursache dieser abweichenden Steroidausscheidung darstellen. Befunde aus der Erwachsenenmedizin weisen darauf hin, daß bei Leberparenchymschäden ein ähnliches Verhalten in der Harnsteroidausscheidung anzutreffen ist (*Bongiovanni,* 1951; *Weller, Eymer* und *Moll,* u. a.). Bei der Säuglingsdystrophie liegt aber eine Störung der Leberfunktion vor

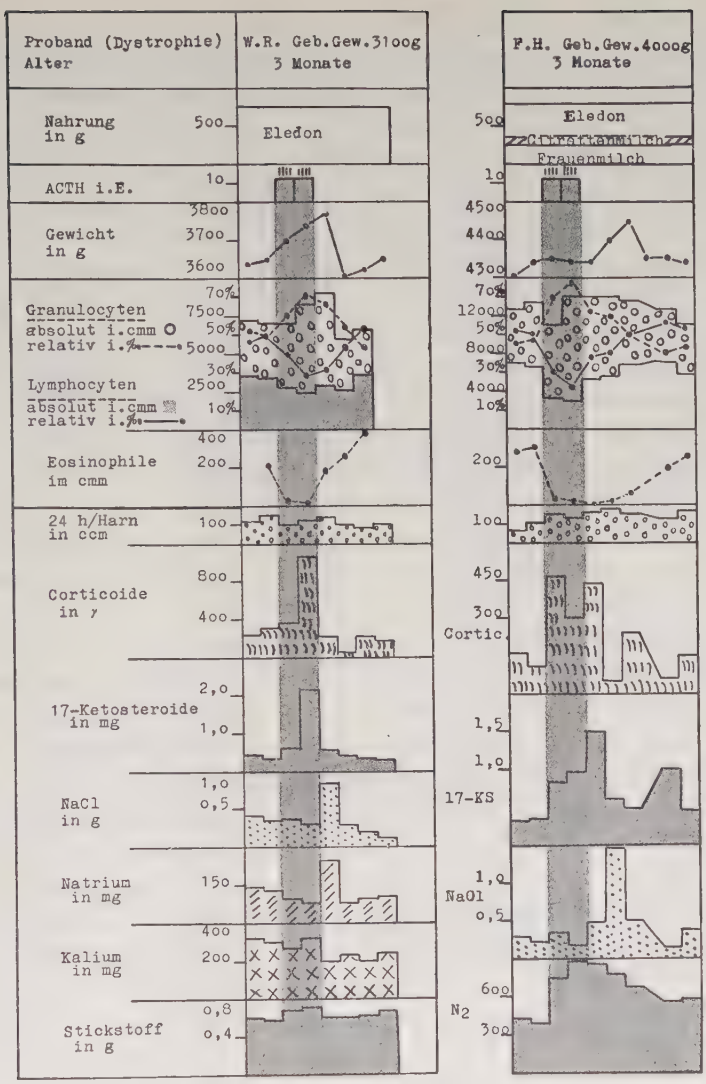


Abb. 24. Säugling (Dystrophie) unter ACTH-Belastung.

(*Finkelstein, Rominger,* 1952a) und so kann der bei ihr vorhandene Steroideliminationstyp im Harn in seiner dissoziierten Form durch die vorliegende eingeschränkte Lebertätigkeit bedingt sein.

Zur weiteren Klärung der — also doch als normal anzusehenden — Funktion der NNR bei der Säuglingsdystrophie wurden die Reaktionsabläufe unter ACTH verfolgt. 10 Probanden mit einer

ausgeprägten Säuglingsdystrophie, in einer längeren Vorperiode beobachtet, wurden mit adrenocorticotropem Hormon belastet. Abb. 24 zeigt bei 2 Probanden einen den normalen Altersgenossen entsprechenden Reaktionsablauf. Die vorher so niedrigen 17-KS steigen sehr deutlich an, bei einem Probanden zwar etwas zögernd, aber am nächsten Tag der Zufuhr ausgiebig. Es treten auch die entsprechenden Veränderungen im weißen Blutbild und den Elektrolyten sowie in der Gesamtstickstoff-Ausscheidung ein. Beim Erwachsenen wurde bei Lebercirrhose unter ACTH ebenfalls, wenn auch nicht in allen Fällen *(Bongiovanni,* 1951; *Eymer* und *Moll),* ein Anstieg der Corticoid- und der vorher gesenkten 17-KS-Ausscheidung gefunden. Es dürfte demnach bei der Säuglingsdystrophie keine Störung der NNR-Funktion vorliegen. In diese Richtung weist auch der Befund von *Ely* et al. Die Autoren fanden bei Bestimmungen des Blutspiegels am 17-Hydroxycorticosteroiden bei gesunden und kranken Kindern den höchsten in ihrer Serie untersuchten Wert bei einem 16 Monate alten, unterernährten Kind.

Ob auch bei der schwersten Säuglingsdystrophie, bzw. Atrophie, die NNR-Funktion nicht beeinträchtigt ist, kann nicht entschieden werden, da solche Probanden nicht zur Untersuchung gelangten. Über Wochen und Monate fortgeführte Harnsteroidbestimmungen beim Dystrophen — in Zeiten einer Verschlechterung durch interkurrente Infekte, bei Besserung des Zustandsbildes und schwindender Dystrophie — lassen es möglich erscheinen, daß bei einer Atrophie nach wiederholten Infekten eine Verminderung der NNR-Leistung eintritt. Abb. 25 kann dafür einen Hinweis geben. Sie demonstriert einen Probanden mit Säuglingsdystrophie im Alter von 4 Monaten. Ein schwerer Infekt der oberen Luftwege führt zur Eo- und Lymphopenie im Blutbild sowie zu einer Granulocytose. Im Harn ist die Ausscheidung der Corticoide erhöht, die 17-KS sind im Vergleich zu vorher nur gering angestiegen. Eine weitere Schädigung der gestörten Leber kann dafür angeschuldigt werden. Nach Abklingen des Infektes fallen beide Steroidgruppen im Harn ab, dabei aber jetzt beide sehr tief — im Harn ist jetzt der Ausscheidungstypus des Hypocorticismus vorhanden (der Normalbereich $= m \pm 2\sigma$ ist für jeden Abschnitt eingezeichnet). *Rominger,* 1948, aus unserer Klinik *Seiler,* finden bei älteren Kindern nach Infekten das Vorliegen einer Hypadrenie bei Anwendung des *Kepler*-Testes. Die Ausscheidung bleibt für einige Tage erniedrigt. Eine Verminderung der *ACTH-Produktion* liegt vor,

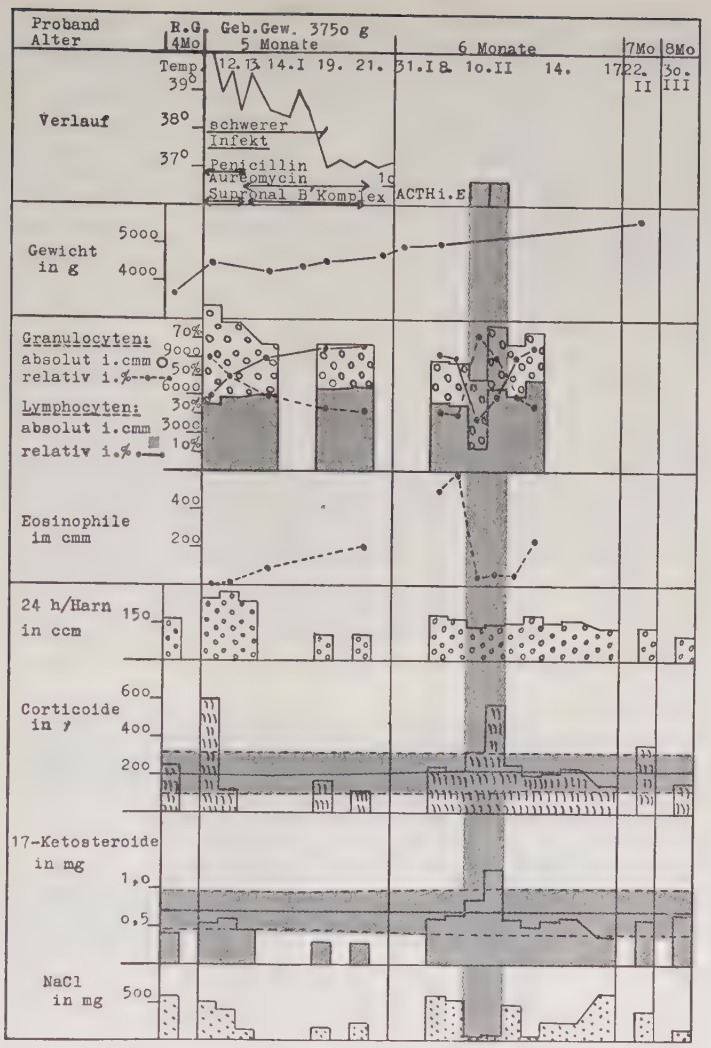


Abb. 25. Säugling (Dystrophie) unter Infekt, Besserung und ACTH.

nachdem Ruhe in dem vorher aktivierten System eingetreten ist. Wiederholte weitere Infekte — die beim Dystrophiker so häufig sind — könnten nach längerer Dauer eine sehr lange Pause in der ACTH-Produktion der Hypophyse entstehen lassen. Schmale und lipoidreiche NNRen würden resultieren, wie sie nach Hypophysektomie beim Tier anzutreffen sind, und wie sie *Tähkä* bei Unterernährung und chronischer Gastroenteritis nach einer Dauer von 4 Monaten bei Säuglingen vorgefunden hat. Abb. 26 zeigt,

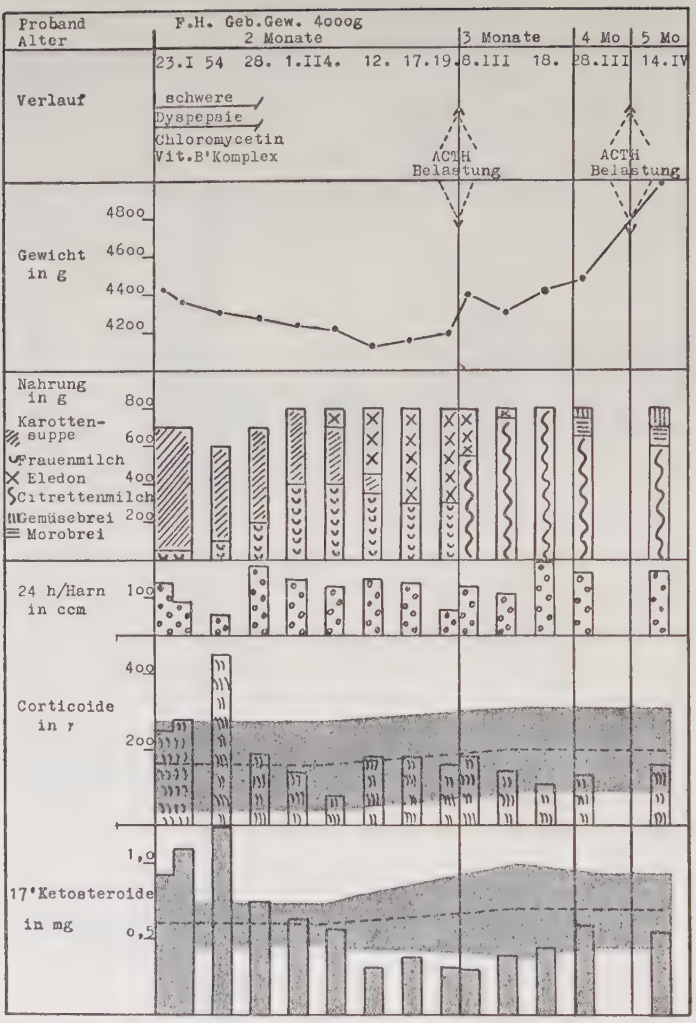


Abb. 26. Säugling, 2 Monate alt, unter Infekt, Dystrophie, Besserung ders.

wie eine massive, wahrscheinlich parenterale, akute Dyspepsie zu einer chronischen Ernährungsstörung bei einem 2 Monate alten Säugling führt. Die anfangs erhöhte Ausscheidung beider Steroidgruppen im Harn fällt ab, erreicht den untersten Bereich der Norm, doch wird er hier nicht unterschritten. Dann steigt die Corticoidausscheidung wieder auf normale Werte an, die Ausscheidung der 17-KS fällt ab, der Säugling nimmt trotz ausreichender Nahrungszufuhr nicht mehr zu, er dystrophiert. Die Dystrophie

bleibt bestehen, ebenso ist im Harn die dissoziierte Ausscheidung beider Steroidgruppen vorhanden. ACTH-Belastung führt zu den vorher geschilderten Reaktionsabläufen (sie sind hier nicht eingezeichnet). Dann bessert sich langsam das Zustandsbild, der Säugling nimmt an Gewicht zu, im Harn wird die 17-KS-Ausscheidung deutlicher. Im 4. Lebensmonat geht es dann flott aufwärts, im Harn ist die 17-KS-Ausscheidung sehr deutlich angestiegen und hat normale Werte erreicht. Die Corticoidausscheidung hatte sich in der ganzen Zeit nicht geändert.

Abb. 27. Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn des Säuglings, bei ausgeprägter Dystrophie, Besserung.

Es wurden etliche Probanden mit Dystrophie laufend überprüft. Es war vor allem von Interesse, wann die erniedrigte 17-KS-Eliminierung anzusteigen beginnt, ob dieser Anstieg erst nach ausgiebiger Gewichtszunahme der dystrophischen Säuglinge erfolgt oder die Besserung einleitet. Abb. 27 zeigt 7 Probanden, über längere Zeit der Säuglingsdystrophie verfolgt, gegenübergestellt. Rechts zeigen die Gewichtsquotienten erst einen geringen, aber doch deutlichen Anstieg, im Harn werden die Corticoide im Vergleich zu vorher unverändert ausgeschieden, die Ausscheidung der 17-KS erfolgt bereits wieder in normaler Menge. Erst kommt es also zur Normalisierung der 17-KS-Eliminierung, dann setzt der ausgiebige Gewichtsanstieg ein. Hatte man die verminderte 17-KS-Ausscheidung bei ausgeprägter Dystrophie auf Störungen in der Leberzelltätigkeit zurückgeführt, so waren sie bei Besserung der Dystrophie beseitigt und hatten normalen Stoffwechselleistungen Platz gemacht. Diese äußern sich sofort in einer Erhöhung der vorher geringen 17-KS-Eliminierung; die Auffüllung der Protoplasmadepots — beurteilt durch das Gewicht des Säuglings — konnte erst nach längerer Zeit erfolgen.

D. Pylorospasmus sowie Pseudopylorospasmus und Adrenocortex.

Die klinische Symptomatologie dieses Krankheitsbildes ist durch das explosionsartige Erbrechen gekennzeichnet. Die Säuglinge verlieren an Gewicht, durch das Erbrechen geht Chlor verloren, dessen Ausscheidung im Harn wird geringer. Das Krankheitsbild pflegt sich gegen Ende des ersten Lebensmonats in rasch zunehmender Intensität auszuprägen, bleibt auf der Intensität bestehen, um mit dem 3. Lebensmonat allmählich abzuklingen. Es werden vor allem männliche Säuglinge betroffen. Anatomisch liegt eine mehr oder minder starke Hypertrophie der Pylorusmuskulatur und auch der des Antrums vor; es resultiert eine Pylorusstenose. In einigen Fällen ist diese nur gering ausgeprägt und ein Spasmus der Muskulatur und somit funktionelles Hindernis wird angenommen. — Die Kinder zeigen neuropathische Züge, die Frage der Ätiologie wird verschieden beantwortet.

Klinisch ähnelt diesem Zustandsbild des Pylorospasmus ein Krankheitsbild, dem eine Störung der NNR-Funktion zugrunde liegt. Es wird als Pseudopylorospasmus *(Schachenmann* und *Zollinger)* bezeichnet. Der Zustand entwickelt sich gelegentlich bereits in der Neugeborenenperiode, tritt aber sehr oft erst im Laufe des

ersten Lebensmonates auf. Die Säuglinge erbrechen im Strahl, nehmen an Gewicht ab, verlieren Chlor durch Verlust an Magensekret, doch sinkt die Ausscheidung des Kochsalzes im Harn im Vergleich zu dem starken Erbrechen und zu den Verhältnissen beim Pylorospasmus wenig oder gar nicht ab. Schwere Durchfälle treten auf, beim Pylorospasmus ist — vom Schweregrad des Erbrechens abhängig — eine Obstipation (Scheinobstipation) vorhanden. Beim Pseudopylorospasmus werden Veränderungen am Pyloruskanal vermißt, als anatomisches Substrat liegt hier eine stark vergrößerte Nebenniere vor, ihre Oberfläche hat ein hirnförmiges Aussehen, die Innenzone ist stärker ausgeprägt, oft aber wird fasciculäre Struktur angetroffen. In der inneren Rindenzone liegt oft eine Anhäufung der fuchsinophilen Zellen von *Vines* vor *(France* und *Neill).* Im Harn solcher Probanden werden vermehrte 17-KS aufgefunden, beim Mädchen liegen oft Fehlbildungen des Genitale vor (Sinus urogenitalis, Hypertrophie der Clitoris), bei Knaben werden sie vermißt. Ein Fehlen der elektrolytregulierenden Hormone ist klinisch augenscheinlich, NaCl-Verluste erfolgen im Harn. Ohne Kochsalzzufuhr und Gaben von mineralaktiven Rindensteroiden gehen diese Kinder in der Regel zugrunde. Bleiben sie am Leben, so machen sich ab 2. bis 3. Lebensjahr Virilisierungserscheinungen bemerkbar, das Zustandsbild des adrenogenitalen Syndroms, adrenale Pubertas praecox, prägt sich aus. Anatomische und klinische Darstellung dieses Pseudopylorospasmus im Säuglingsalter, bedingt durch Rindenhyperplasie mit gleichzeitiger Insuffizienz — paradoxe NNR-Insuffizienz *(Thomas)* —, erfolgte von einer Anzahl von Autoren (*Fibiger, Pirie, Debré, Gierke, Fanconi* und *Landolt, Prader, Thieme* u. a.). Die Bezeichnungen wechseln, und es werden als Synonyma gebraucht: Pirie-Syndrom, interrenale Intoxikation — *Gierke,* paradoxe Nebennierenrinden-Insuffizienz — *Thomas,* Dyscorticismus — *Fanconi* und *Landolt.* Zur Pathogenese dieser Störung wurden in letzter Zeit eine Reihe von Beiträgen geliefert.

Bartter et al., *Syndor* et al., *Kelley* et al., *Jailer* nehmen an, daß der Aufbau von hochwirksamen Corticosteroiden (Mineralo- und Glucocorticoiden) nicht möglich ist und der Blutspiegel dieser Hormone niedrig vorgefunden wird. So kommt es zur vermehrten ACTH-Produktion; die NNR-Zellen sind aber unter diesem Stimulans nur in der Lage, anderweitige Steroide, und darunter vor allem Androsteroide, zu bilden. *Migeon* zeigte, daß auch eine vermehrte Östrogenproduktion vorliegt. Die Umwandlung von 17-Oxypro-

gesteron in Corticosteroide soll nicht erfolgen können, aber eine vermehrte Bildung von 17-KS stattfinden (s. Schema der Steroidsynthese nach *Hechter* et al., Tab. II *Bongiovanni,* 1953/54, findet bei Probanden mit NNR-Hyperplasie im Harn vermehrte Ausscheidung von Pregnantriol, dabei soll letzteres ein Umwandlungsprodukt des 17-Oxyprogesterons sein. Unter Cortisontherapie des adrenogenitalen Syndroms kommt es rasch zum Absinken der Pregnantriol-Ausscheidung. — *Mason* und *Moris* diskutieren an Hand einer eigenen Beobachtung von paradoxer NNR-Insuffizienz bei einem 6jährigen Mädchen ebenfalls einen gestörten Synthesemechanismus der Rindenhormone und schuldigen dafür einen Mangel an entsprechenden Fermenten in den Rindenzellen an. *Bierich* und *Vogt* schließen sich dieser Annahme an, *Ehrengut* diskutiert ebenso eine Fermentstörung. *Lewis* und *Wilkins* zeigten, daß diese Individuen unter ACTH eine paradoxe Reaktion zeigen, indem sie statt der Na-Retention eine Na-Diurese entfalten. Ein Abfall der Eosinophilen wird oft vorgefunden, bei einigen Probanden aber vermißt. Es ist das große Verdienst von *Wilkins,* 1950/51, den therapeutischen Weg beim adrenogenitalen Syndrom aufgefunden zu haben. Cortison — und auch Hydrocortisonzufuhr — bewirkt eine deutliche Verminderung der 17-KS-Ausscheidung und anscheinend auch ihrer Formation, hemmt so die Virilisierungserscheinungen. Der Effekt kommt wahrscheinlich durch eine Bremsung der vorher erhöhten ACTH-Produktion zustande.

Nun berichtet *Pirie* bei seiner Beschreibung des Zustandsbildes außer großen NNen eine gewisse Verdickung der Pylorusmuskulatur, also eine hypertrophische Pylorusstenose. *Fanconi* und *Landolt* fanden ebenso wie *Köttgen* in einzelnen Fällen beide Zustandsbilder nebeneinander. Es ist also die Frage berechtigt, inwieweit beim Pylorospasmus — Pylorusstenose — Abweichungen in der Rindenfunktion vorliegen. Von anatomischer Seite wurde diese Frage von *Tähkä* angegangen, er findet bei 9 Säuglingen mit klinisch und pathologisch-anatomischer Pylorusstenose normal große NNen. In einzelnen Fällen war die fetale Cortex etwas deutlicher ausgeprägt, als es dem Durchschnitt entsprach.

Es wurden von mir 21 Säuglinge (19 ♂ und 2 ♀) mit dem klinischen Bild der Pylorusstenose untersucht. Nach der Aufnahme der Säuglinge in die Klinik wurde 3—4 Tage zugewartet, bis die Diagnose erhärtet war. Dann wurde der Harn mindestens 2mal im Abstand von einigen Tagen über 24 Stunden gesammelt und

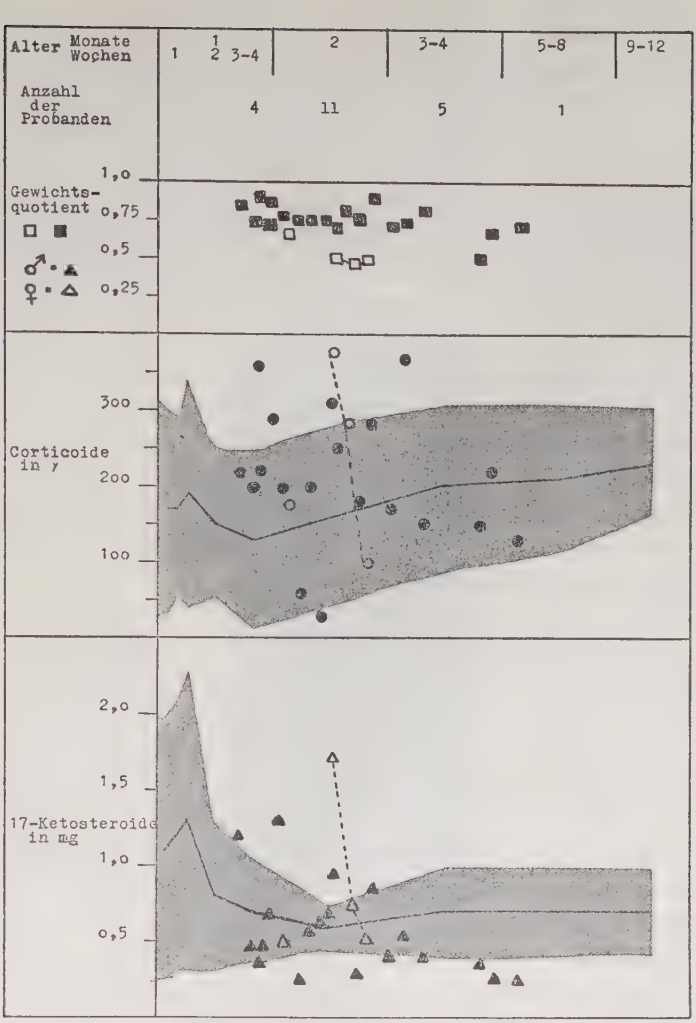


Abb. 28. Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn des Säuglings bei Pylorospasmus.

untersucht, das Mittel der Ergebnisse verwertet. Diese sind in der Abb. 28 dargestellt. Es handelt sich um schwere Krankheitsbilder mit voll ausgeprägtem Erbrechen, einige Probanden hatten bereits viel an Gewicht verloren. Aus diesem Grunde ist in der Tabelle für jeden Probanden der Gewichtsquotient ($= \frac{\text{Istgewicht}}{\text{Sollgewicht}}$ normal $= 1$) eingezeichnet. Das therapeutische Vorgehen war ausschließlich konservativ *(Ströder* und *Helbig).* Es bestand in Er-

höhung der Zahl der Mahlzeiten auf 12 in 24 Stunden, Medikation von Eumydrin und Gynergen als Vago- und Sympathicolyticum, gelegentlich wurde Plasma i.v. zugeführt. — Sowohl die Harncorticoid- wie auch 17-KS-Ausscheidung verteilt sich bei den Probanden über den entsprechenden Normalbereich, die 17-KS sind aber sehr oft im unteren Streubereich oder liegen tiefer, außerhalb des Normalbereiches. Die Dystrophie dieser Probanden dürfte wohl dafür verantwortlich sein. Eine Störung der Eliminierung dieser Steroidgruppe wird angenommen, nicht eine Verminderung der Produktion postuliert. Ein Mädchen ließ anfangs (in der 6. Lebenswoche) mit einer erhöhten 17-KS-Ausscheidung den Verdacht auf das Vorliegen eines Pseudopylorospasmus bei NN-Hyperplasie aufkommen. Bei den Kontrollen nach einigen Tagen war aber die 17-KS-Eliminierung auf normale Werte abgefallen. Ein zufälliges Zusammentreffen eines echten Pylorospasmus mit einem Eliminationstyp von hoher 17-KS-Ausscheidung über die erste Lebenswoche hinaus muß angenommen werden.

Ein Pseudopylorospasmus konnte nur einmal beobachtet werden, Hormonbestimmungen im Harn waren dabei leider nicht möglich. Der männliche Säugling wurde mit 4 Wochen wegen seit der 3. Lebenswoche bestehenden Erbrechens im Strahl in die Klinik aufgenommen. Er war etwas stärker exsikkiert, doch sonst unauffällig. Es wurde Tee, Ringer-Lösung und etwas Frauenmilch in der Nacht verfüttert; der Säugling erbrach wiederholt. Am nächsten Tag früh trat akuter Verfall ein, der Säugling verstarb. Blutchemismus und Harnanalysen konnten nicht vorgenommen werden. Die Sektion ergab das Vorliegen von sehr großen Nebennieren, die Oberfläche erinnerte an Hirnwindungen. Histologisch zeigte sich eine breite Zona fasciculo-arcuata, die Innenzone war bis auf Reste rückgebildet. Die Ponceau-Fuchsin-Färbung nach *Vines* ergab reichlich fuchsinophile Zellen in den zentralen Schichten der Fasciculata. Über die Verhältnisse orientiert das histologische Bild Abb. 30. — Unter ACTH-Zufuhr erfolgen beim Säugling mit Pylorospasmus die üblichen Reaktionsabläufe wie bei den gesunden Altersgenossen in solcher Situation.

E. Säuglingsekzem und Nebennieren.

Auf Beziehungen zwischen dem Hypophysenvorderlappen-Adrenalsystem und Allergie wurde von mehreren Autoren hingewiesen. *Crivellari* beobachtete eine erhöhte Empfindlichkeit adre-

Abb. 29. Anatomie und Histologie der Nebenniere bei einem Säugling mit Pseudopylorospasmus. Gewicht beider NNen 14 g (7,5 g + 6,5 g), Normalbereich 1,63 g—8,25 g nach Tähkä. Skizze der Oberfläche der stark vergrößerten Nebennieren. «Hyperplasie cérébriforme des surrénales.»

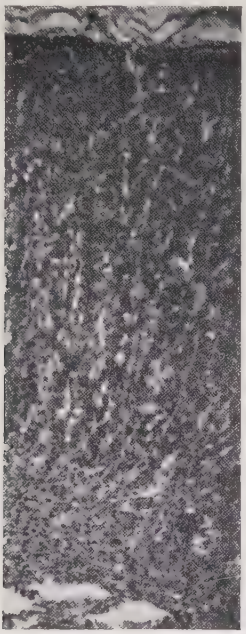


Abb. 30. Histologie: Hämatoxylin-Eosinfärbung. Breite Zona fascicula-arcuata, bleibende Rinde ist Cortex permanens. Die Innenzone ist noch vorhanden, doch für das Alter des Säuglings (5 Wochen) normal rückgebildet. Bei der Sudanfärbung ist das sudanophile Material nur in der Innenzone vorhanden. Bei der Farbung nach *Vines* sind fuchsinophile Zellen in den inneren Partien der Cortex permanens und in der Innenzone anzutreffen.

nalektomierter Ratten gegenüber Histamin. Der Widerstand dieser Tiere gegen die Substanz läßt sich durch wiederholte Cortin-Injektionen steigern (*Gottesman* und *Perla,* 1931). Nach Adrenalektomie wurde ein erhöhter Gehalt an Histamin und eine Verminderung der Histaminase in den Geweben vorgefunden *(Brown, Criep).* Die therapeutischen Erfolge mit NNR-Hormonen oder ACTH bei allergischen Krankheitsbildern führen zur Erörterung der Frage nach einem Darniederliegen der Funktion des HVL-NNR-Systems

bei diesen Individuen. Denn ohne entsprechende Untersuchung ist es unzulässig, aus therapeutischen Erfolgen Rückschlüsse auf die Pathogenese eines Krankheitsbildes zu ziehen.

Im Säuglingsalter manifestiert sich nach dem 1. Trimenon bei entsprechend disponierten Kindern eine Dermatose, das Säuglingsekzem. Es war nun zu prüfen, ob sich durch Bestimmung der Steroidausscheidung im Harn, bzw. Überprüfung der Reaktionsabläufe, unter ACTH bei diesen Probanden eine gestörte Funktion der NNR auffinden läßt. Bei 15 Säuglingen mit Säuglingsekzem wurde

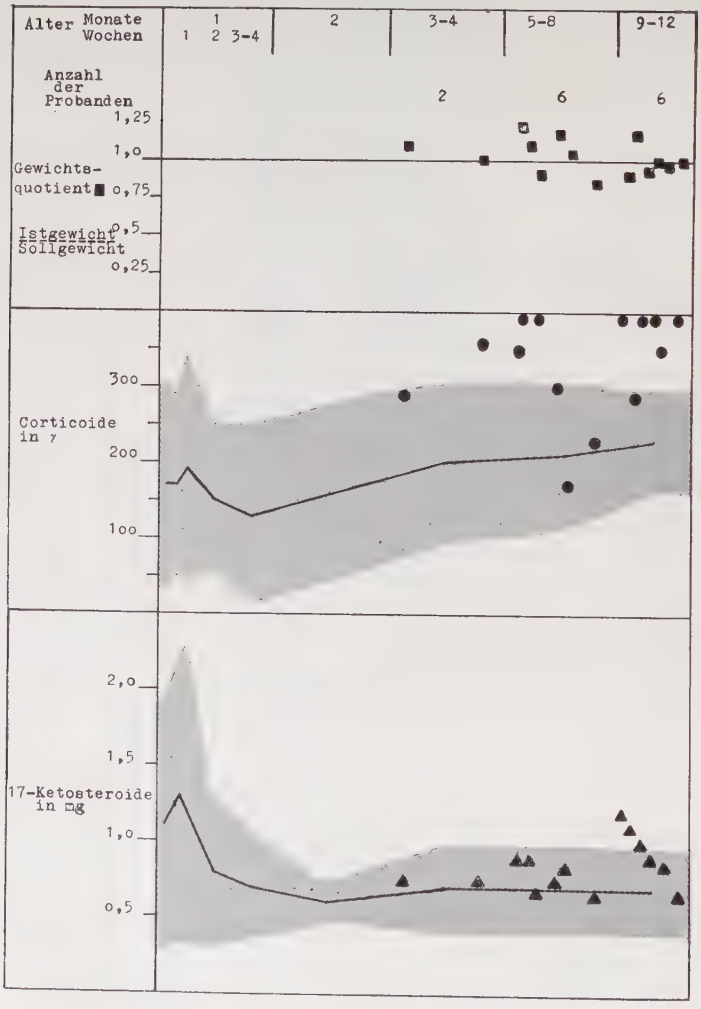


Abb. 31. Corticoide und 17-Ketosteroide im Harn des Säuglings bei Ekzem.

die Ausscheidung im Harn überprüft (s. Abbildung 31). Es handelte sich sehr oft um pastöse, in der Regel überfütterte Kinder, das Gewicht lag sehr häufig über dem Mittelwert des altersgemäßen Sollgewichtes, wie aus dem eingezeichneten Gewichtsquotienten zu ersehen ist. Die Probanden zeigten eine oft sehr ausgedehnte und den ganzen Körper betreffende Dermatose, Superinfektionen der nässenden Flächen waren vorhanden. Der starke Juckreiz bedingte eine motorische Unruhe der Kinder und wurde durch ein heftiges Kratzen von diesen beantwortet. Bevor mit der Therapie begonnen wurde, erfolgte zweimal die Untersuchung des 24-Stunden-Harnes. Die aufgefundenen Corticoide und 17-KS sind in Abb. 31 vermerkt. Es liegt eine normale, in den Streubereich fallende Ausscheidung der beiden Steroidgruppen vor, oft wurden die Verbindungen aber in erhöhtem Maße eliminiert. Dies dürfte durch das Vorliegen einer «Stress»-Situation bei den Probanden bedingt sein. Die Hautinfektion, die motorische Unruhe der Säuglinge und das starke Kratzen dürften zu einer gesteigerten Tätigkeit der Rinde geführt haben und so die erhöhte Steroidausscheidung bei einzelnen Probanden zu erklären sein. Bei einigen dieser Ekzematiker wurde nach erfolgreicher Therapie und dann bei sauberer Haut, ohne motorische Unruhe und ohne Kratzen, erneut die Steroidbestimmung im Harn vorgenommen. Die Werte lagen jetzt im Normalbereich. — Unter ACTH-Zufuhr zeigten 2 Probanden mit einem Säuglingsekzem normale Reaktionsabläufe hinsichtlich der von uns geprüften Funktionen.

F. Ernährungsstörungen und Infektsituationen beim Säugling.

War schon früher den Untersuchern aufgefallen, daß bei Infektionskrankheiten Veränderungen in Größe und Struktur sowie im Lipoidgehalt der NNR vorliegen, so ist es doch vor allem *Selye,* der durch seine Theorie vom «Stress», «General Adaption Syndrome (GAS) — Allgemeines Adaptationssyndrom» die Tätigkeit dieses Organs bei Belastungen, die den Organismus treffen, in den Vordergrund gestellt hat. Im Abwehrgeschehen kommt der gesteigerten Tätigkeit der Rinde eine bedeutende Rolle zu, die morphologischen Veränderungen wurden dabei vor allen von *Sayers* und *Sayers* sowie *Tonutti* aufgezeigt. Am Anfang der Belastung eliminieren die Rindenelemente ihr Steroidmaterial, der früher als pathologisch bezeichnete Lipoidverlust bei Belastung ist also bei deren kurzer Dauer als normaler Vorgang aufzufassen. Bei Anpassung an den

erhöhten Bedarf an Rindenwirkstoffen werden neue Rindenelemente geformt — progressive Transformation von *Tonutti* —, die Rinde wird größer, und die NNR-Zellen beladen sich reichlich mit Lipoiden. Dieses Substrat ist bei länger dauernder Belastung vorzufinden. Verliert die Rinde die Fähigkeit zur Adaptation und tritt das Stadium der Erschöpfung ein, so gehen die Lipoide verloren. Es liegt eine große und lipoidarme NNR vor.

Bei Säuglingen verfolgte vor allem *Tähkä* in den letzten Jahren das morphologische Substrat an den Nebennieren beim Infektions-Stress. Er fand, daß Säuglinge, die an einer langdauernden Krankheit verstorben waren, mehr Lipoide in der Rinde aufweisen, als diejenigen, die einer akuten Störung erlegen sind. Dies scheint sowohl für die Außen- als auch die Innenzone zuzutreffen. — Das Gewicht der Nebennieren ist dabei am größten bei Säuglingen, die an einer Krankheit von kurzer Dauer verstorben sind. Es wurden Säuglinge — Ausgetragene wie Frühgeburten — unter einer Belastung untersucht, wie sie in diesem Abschnitt sehr oft vorkommt. Akute Ernährungsstörungen und Infektionen der Luftwege sind die häufigsten Krankheitsbilder, die im Lebenserstjahr zur Beobachtung kommen.

Die akuten Ernährungsstörungen umfassen mit den pathogenetischen Mechanismen im Verdauungskanal und im intermediären Stoffwechsel ein ätiologisch uneinheitliches Zustandsbild, da sie ex alimentatione, ex infectione — enteral oder parenteral — oder e constitutione auftreten können. Leichtere Verlaufsformen — die akute Dyspepsie — zeigen im Harn keine eindeutige Veränderung der Steroidausscheidung. Schwere Dyspepsien führen *(Kölitz* und *Zeisel)* zu einer deutlich erhöhten Ausscheidung dieser beiden Steroidgruppen — bei Ausgetragenen wie Frühgeburten. Abb. 32 zeigt einen 2 Monate alten Probanden mit einer schweren akuten dyspeptischen Störung (wahrscheinlich ex infectione, parenteral) mit Erhöhung der Steroidausscheidung im Harn; im Blutbild liegt eine Eo- und Lymphopenie vor. Eine Steigerung der Rindenfunktion ist anzunehmen. — Bei der schwersten Form der akuten Ernährungsstörung, der Intoxikation, konnten bei 2 Probanden Untersuchungen vorgenommen werden. Hier wurde die Vermehrung der Steroidausscheidung im Harn vermißt, im Blutbild konnte aber eine Verminderung der Eosinophilen, bzw. ein Fehlen dieser Zellen, demonstriert werden. Eine Steigerung der Rindenfunktion dürfte also vorliegen, doch müssen Umbau- oder Eliminationsstörungen durch Leber und die Nieren, die ja bei

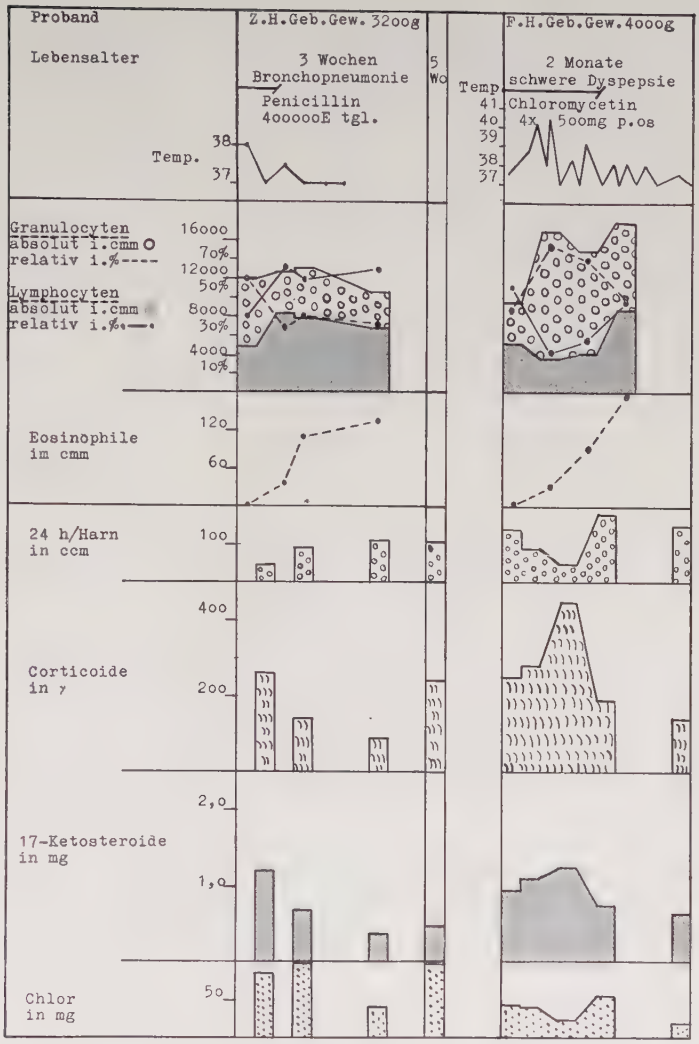


Abb. 32. Ausgetragene unter Infekt.

diesem Zustandsbild schwer geschädigt sind, eine Ausscheidung der Hormone oder deren Metaboliten verhindern.

Die Infekte der Luftwege betreffen oft nur ihren oberen Anteil; es resultiert eine Rhino-Pharyngitis. Häufig liegt aber eine Bronchopneumonie vor. Während einer solchen Affektion (s. Abb. 32) zeigt ein 3 Wochen alter männlicher, ausgetragener Säugling im Harn eine Erhöhung der Steroidausscheidung; im weißen Blutbild ist eine Eo- und Lymphopenie vorhanden. Nach Abklin-

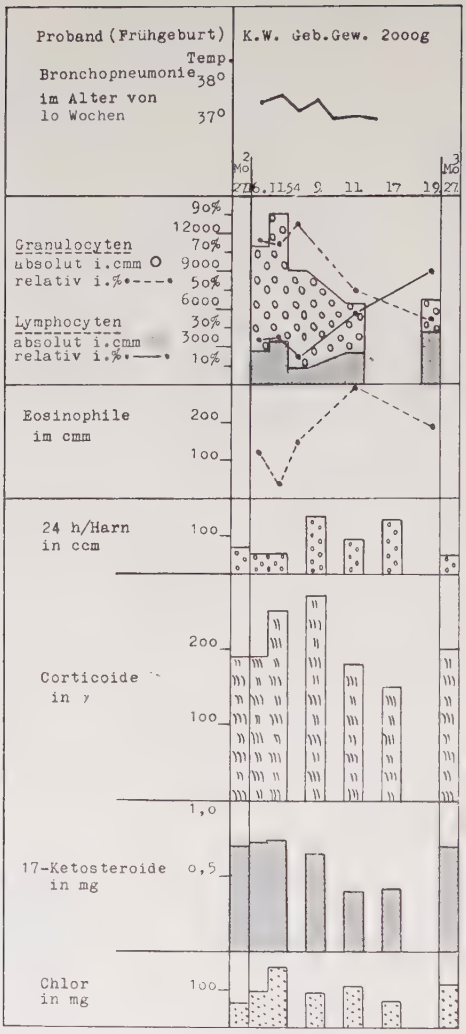


Abb. 33. Frühgeburt unter Infekt.

gen der Erscheinungen fällt die Steroidausscheidung auf tiefe Werte ab (postinfektiöse Hypadrenie — *Rominger*, 1948; *Seiler*, bei ältern Kindern), um dann wieder auf altersgemäße normale Werte anzusteigen. Dieses Verhalten der gesteigerten Eliminierung der Steroide im Harn unter Infekten der Luftwege bei Ausgetragenen und auch Frühgeburten konnte wiederholt festgestellt werden. Es kam aber sehr oft auch ein abweichendes Verhalten zur Beobachtung. Bei vermehrter Corticoidausscheidung fehlte die Erhö-

hung der 17-KS-Ausscheidung, im Blutbild war eine Eo- und Lymphopenie vorhanden. Störungen des Steroidstoffwechsels, vielleicht durch gleichzeitige Affektion der Leber bedingt, werden von mir dafür angeschuldigt. Abb. 33 zeigt Reaktionsabläufe bei einer Frühgeburt im Alter von 10 Wochen. Bei diesem Probanden waren vor der Erkrankung, im Alter von 2 Monaten, die Steroide im Harn bestimmt worden. Mit 2½ Monaten erkrankte der Säugling an einer interstitiellen Pneumonie. Die Corticoide wurden im Harn vermehrt eliminiert; die Ausscheidung der 17-KS blieb im Vergleich zu vorher unverändert. Eine erhöhte 17-KS-Ausscheidung bei normaler Corticoid-Ausscheidung während Infektionsbelastung konnte aber auch aufgefunden werden. Ein Verhalten, für welches ebenfalls ein veränderter Steroidmetabolismus anzuschuldigen wäre.

4. Zusammenfassende Darstellung der Tätigkeit der Nebennierenrinde beim Säugling auf Grund der durchgeführten Untersuchungen und deren Ergebnisse.

Zur Beurteilung der Tätigkeit der Nebennierenrinde des Säuglings (Ausgetragene und Frühgeburten), die in diesem Lebensabschnitt einen deutlichen Wandel in Größe und Struktur aufweist, wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt. Hormonbestimmungen wurden im Harn des gesunden und kranken Säuglings vorgenommen, bei diesem auch Veränderungen des weißen Blutbildes registriert. Bei gesunden Versuchspersonen wurden unter Zufuhr des adrenocorticotropen Hormons die Steroideliminierung im Harn gemessen, die Ausscheidung an Natrium, Chlor, Kalium sowie Stickstoff ermittelt und das weiße Blutbild überprüft.

1. Im Harn des Säuglings — Ausgetragene und Frühgeburten — konnte das Vorliegen von Rindenhormonen, bzw. deren Metaboliten, aufgezeigt werden. Ausgetragene Säuglinge wie auch Frühgeburten — letztere werden in einzelne Gruppen nach dem Geburtsgewicht eingeteilt (Gruppe I: 2500—2000 g, II: 2000—1500 g, III: 1500 bis 1000 g) — scheiden vom ersten Lebenstage an solche Verbindungen im Harn aus.

2. Beide — Ausgetragene wie Frühgeburten — scheiden anfangs, in den ersten Lebenswochen, vermehrt 17-KS im Harn aus, nachher, ab 4. Lebenswoche, ist die Ausscheidung der Corticoide deutlicher. Der Abfall der 17-KS-Eliminierung im Harn vollzieht sich langsamer bei den Frühgeburten, bei den Kleinsten (1500 bis

1000 g) werden diese Verbindungen über das ganze Lebenshalbjahr erhöht ausgeschieden.

3. Beim Säugling sind die Werte für die im Harn eliminierten Steroidgruppen niedriger als beim Erwachsenen, am niedrigsten bei den kleinsten Frühgeburten. Relativ betrachtet, pro m^2 Körperoberfläche und pro kg Körpergewicht, scheiden Säuglinge an beiden untersuchten Steroidmetaboliten mehr aus, als Erwachsene. Sehr deutlich ist dabei die über Monate bestehende erhöhte Ausscheidung der 17-KS bei den Prämaturen.

4. Die im Harn von Ausgetragenen wie auch Frühgeburten in den ersten Lebenswochen eliminierten Steroide können sowohl aus der Cortex permanens als auch aus der zu diesem Zeitpunkt noch vorhandenen, aber involvierenden, fetalen Cortex stammen. Da über den Steroidstoffwechsel — vor allem im Säuglingsalter — zuwenig bekannt ist, bleibt die Zuordnung der eliminierten Steroide an den Rindenanteilen der Säuglingsnebenniere nur Hypothese. Der bei Ausgetragenen und auch Frühgeburten in den ersten Lebenswochen erfolgende Abfall der 17-Ketosteroid-Ausscheidung könnte mit der Involution der fetalen Rinde zusammenhängen. Andererseits bestünde die Möglichkeit, da die kleinsten Unreifen auch nach Untergang dieser Innenzone hohe Werte an 17-KS ausscheiden, daß diese Verbindungen in der bleibenden Rinde gebildet werden. Diese müßte sich bei den Ausgetragenen und schwereren Frühgeburten in den ersten Lebenswochen von der 17-KS-Produktion auf die Corticoidproduktion umstellen. Diese Wirkstoffe dürften anfangs sowohl in der Außen- wie auch Innenzone gebildet werden, nach deren Untergang nur mehr in der Außenzone ihre Produktionsstätte haben. Die leichte Senkung der Harncorticoidausscheidung in den ersten Lebenswochen könnte dafür sprechen, daß die fetale Cortex Wirkstoffe bildet, die als Harncorticoide eliminiert werden.

5. Auf Grund der Hormonausscheidung im Harn liegt bei einigen Frühgeburten und Ausgetragenen abweichendes Verhalten in der Steroidausscheidung vor. Vermehrte oder verminderte Ausscheidung beider Steroidgruppen kommt vor, Eliminationstyp des Hyper- und Hypocorticismus, aber auch eine Dissoziation in der Ausscheidung beider Hormongruppen wird angetroffen. Harnsteroiddyscorticismus kommt zur Beobachtung. Klinisch sind diese Probanden unauffällig. Die kleinsten Frühgeburten, die öfters einen Harnsteroidhypocorticismus aufweisen, gedeihen gelegentlich etwas schlechter als ihre übrigen Altersgenossen. Die

Frage nach dem Vorliegen eines gewissen Rindenhypocorticismus bleibt zu diskutieren. Außerdem war eine Frühgeburt mit einem Harnsteroiddyscorticismus bei über Monate erhöhter 17-KS-Ausscheidung mit normaler bis leicht erhöhter Harncorticoidausscheidung klinisch auffällig. Dieser Proband zeigte eine deutliche Braunfärbung der Haut, sie schwand im Laufe der ersten Lebensmonate. Die Steroidausscheidung aller dieser abweichenden Eliminationstypen normalisierte sich im Laufe der ersten Lebensmonate, am spätesten treten bei den kleinsten Frühgeburten die normalen Ausscheidungsverhältnisse auf.

6. Unter ACTH-Zufuhr zeigen ältere ausgetragene Säuglinge und auch bereits ein großer Teil der Neugeborenen typische Reaktionsabläufe. Im Blutbild steigen die Granulocyten an, Lymphocyten und Eosinophile fallen ab. Im Harn tritt eine vermehrte Ausscheidung der Harncorticoide und 17-KS auf, Natrium und Chlor werden retiniert, Kalium und Stickstoff vermehrt eliminiert. Einige Ausgetragene lassen im Neugeborenenalter das Vollbild dieser typischen Reaktionsabläufe vermissen, da statt der Natrium- und Chlorretention unter Zufuhr des adrenocorticotropen Hormons eine vermehrte Ausscheidung dieser Elektrolyte im Harn auftritt. Dieses paradoxe Verhalten wird von Frühgeburten für längere Zeit demonstriert, hier ist weiterhin der lymphopenische Effekt oft nicht vorhanden. Erst im späteren Lebensalter treten bei den Unreifen normale Reaktionsabläufe auf, früher bei den höhergewichtigen, spät bei den kleinsten Unreifen. Dieses andersartige Verhalten der Unreifen gleicht dem bei der kongenitalen Nebennierenrindenhyperplasie unter ACTH-Zufuhr auftretenden. Bei diesem Zustandsbilde kann eine Störung der Rindenhormonsynthese, bedingt durch einen Mangel an entsprechenden Fermenten in den Rindenzellen, angenommen werden. Bei den Frühgeburten müßte ein solcher pathogenetischer Mechanismus auch diskutiert werden. Da die Störung bei Prämaturen nur temporär, selten auch bei ausgetragenen Neugeborenen vorhanden ist, dürfte im Laufe der Zeit der fermentative Syntheseprozeß möglich werden. Die kleinsten Unreifen erlangen die Fähigkeit ja am spätesten.

7. Bei der Dystrophie des Säuglings ist die Tätigkeit der Rinde weder in qualitativer noch quantitativer Richtung verändert. Die im Harn, im Vergleich zur normalen Ausscheidung der Corticoide, im verminderten Maße erfolgende Eliminierung der 17-KS wird wahrscheinlich durch die beim Dystrophiker vorliegende Leberschädigung bedingt. Die im Auschluß an einen Infekt beim

dystrophischen Säugling auftretende Hypadrenie, mit sehr niedriger Eliminierung beider Steroidgruppen im Harn, ist sekundärer Natur und durch Verminderung der ACTH-Produktion in der Hypophyse bedingt. Sie hält mehrere Tage an, schwindet dann. Wiederholte Infekte können zu einer massiveren sekundären Hypadrenie führen, und so wären die bei der Säuglingsatrophie nach langdauernder Gastroenteritis von *Tähkä* beobachteten kleinen und lipoidreichen Nebennieren zu erklären. Unzureichende Produktion des corticotropen Hormons in der Hypophyse ist anzunehmen; im Tierexperiment ist dieses Bild der Nebennieren nach Hypophysektomie zu beobachten.

8. Beim Pylorospasmus des Säuglings ist die Funktion der NNR nicht beeinträchtigt. Soweit gelegentlich eine Verminderung der 17-KS-Ausscheidung bei normaler Harncorticoidausscheidung zu verzeichnen ist, dürfte diese durch eine Dystrophie bedingt sein. Beim Pseudopylorospasmus — Fibiger-Debré-Syndrom, paradoxe NNR-Insuffizienz, Dyscorticismus — liegt eine Störung des Steroidsynthesemechanismus vor; es werden die Corticoide in vermindertem, die Androcorticoide in vermehrtem Maße gebildet.

9. Beim Säuglingsekzem liegen keine mit unserem Vorgehen meßbare Abweichungen in der Funktion der Adrenocortex vor. Die bei anfangs ausgeprägtem Krankheitsbild mit Impetiginisierung, Unruhe und Kratzen der Kinder etwas vermehrt eliminierten Steroide sind durch die Belastungssituation der Säuglinge mit Ekzem bedingt. Bei Besserung des Krankheitsbildes wird diese Aktivitätssteigerung der Rinde wieder vermißt.

10. In Belastungssituationen — wie akuten Ernährungsstörungen, Infekten — kommt es zur Anpassung des Säuglings an diese Situation durch erhöhte Rindentätigkeit. Die Ausscheidung der Steroide im Harn ist dabei in der Regel erhöht, sie wird aber öfters bei der einen oder anderen Steroidgruppe vermißt. Gelegentlich, vor allem bei den Säuglingsintoxikationen, fehlt die Erhöhung der Ausscheidung bei beiden Steroidgruppen. Da im Blutbild charakteristische Veränderungen vorliegen, die auf eine erhöhte NNR-Aktivität hinweisen, wird eine Störung des Steroidstoffwechsels und der Ausscheidung der Metaboliten im Harn angenommen. — Die vor allem bei Frühgeburten in den ersten Lebenswochen und -monaten, selten bei ausgetragenen Neugeborenen, bei gesteigerter Rindentätigkeit erfolgende Natrium- und Chlordiurese kann äußerst nachteilig sein, wenn gleichzeitig Elektrolytverluste an anderer Stelle auftreten, wie bei der akuten Ernährungsstörung im Darm.

Die histologischen Präparate wurden im Institut für Pathologie der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. *E. Kirch*) angefertigt. Dem Leiter des Instituts sowie den Herren Priv.-Doz. Dr. *Dhom* und Priv.-Doz. Dr. *Cornelius*, z. Z. Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. *H. Saar*), bin ich für ihr Entgegenkommen sehr zu Dank verpflichtet.

Literatur [2].

Abderhalden, P. D. R.: Ciba-Ztschr. *48/49,* 1591, 1951. — *Abt, K. R.,* und *M. Keller:* Zbl. f. Gyn. *75,* 1951, 1953. — *Albanese, A. A.,* and *M. Leine:* J. Lab. Clin. Med. *33,* 246, 1948. — *Albright, F.:* Cushing's Syndrome, Harvey Lectures 1942/43. — *Albright, F.,* and *E. C. Reifenstein:* The parathyreoid glands and metabolic bone disease. Williams & Wilkins, Baltimore 1948. — *Allen, W. M., S. J. Hayward* and *A. Pinto:* J. Clin. Endocrin. *10,* 54, 1950. — *Angarine, D. M.:* Arch. Path. *26,* 507, 1938. — *Anselmino, K. J.,* und *E. Hoffmann:* Naunyn-Schmiedeberg's Archiv 1936. — *Appel, W.:* Z. ges. exp. Med. *118,* 269, 1952. — *Arnold, H. L.,* jun.: Postgraduate Méd. *1954,* 568. — *Ashbel, R.,* and *A. M. Seligman:* Endocrin. *44,* 565, 1949.

Bachmann, R.: Die Nebenniere. Handbuch der mikrosk. Anatomie des Menschen. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954. — *Barnett, H. L., W. K. Hare, H. McNamara* and *R. S. Hare:* Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. *55,* 69, 1948. — *Bartter, F. C., F. Albright, A. P. Forbes, A. Leaf, E. Dempsey* and *E. Caroll:* J. Clin. Invest. *30,* 237-251, 1951. — *Benner, M. C.:* Amer. J. Path. *16,* 787, 1940. — *Bergstrand, C. G., B. Hellström* and *B. Jonson:* Acta Paed. (Stockh.) *41,* 393, 1952. — *Bierich, J. R.,* und *A. D. Vogt:* Arch. Kinderheilk. *147,* 225, 1953. — *Birke, G.:* Acta Endocrin. *15,* 17, 1954. — *Blackman,* jun., *S. S.:* Bull. Hopkins Hosp. *78,* 180, 1946. — *Bongiovanni, A. M.:* J. Clin. Endocrin. *11,* 152, 1951; Bull. Johns Hopkins Hosp. *92,* 244, 1953; J. Clin. Endocrin. Metab. *14,* 341, 1954; *14,* 409, 1954 (a). — *Bongiovanni, A. M., W. R. Eberlein* and *J. Cara:* J. Clin. Endocrin. *14,* 422, 1954 (b). — *Broster, L. R.,* and *H. W. C. Vines:* The adrenal cortex. H. K. Levis & Co., London 1933. — *Brown, E. A.:* Intern. Arch. Allergy *2,* 226, 1951. — *Bruch, H.,* and *D. J. McCune:* Amer. J. Dis. Child. *52,* 863, 1936. — *Burn, A.:* Arch. Dis. Child. *27,* 337, 1952; *28,* 140, 1953. — *Burn, J. H.:* Biol. Untersuchungsmethoden. Springer, Berlin 1937. — *Bush, J. E.:* Biochem. J. *50,* 371, 1952. — *Buttler, A. M., R. A. Ross* and *N. B. Talbot:* J. Paediat. *15,* 813, 1939.

Choremis, K. B., und *P. Nocolaides:* Z. Kinderheilk. *74,* 2 und 123, 1954. — *Collip, J. B., E. M. Anderson* and *D. L. Thompson:* Lancet *2,* 347, 1933. — *Crawford, J. D., M. E. Terry* and *G. M. Rourke* in: Fanconi und Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie. B. Schwabe, Basel 1954. — *Criep, L. H.:* J. Allergy *22,* 314, 1951. — *Crivellari, C. A.:* Amer. J. Physiol. *81,* 414, 1927. — *Cutler, H. H., M. H. Power* and *R. M. Wilder:* J. Amer. Med. Assoc. *111,* 117, 1938. — *Czerny, A.:* Des Kindes Ernährung usw. F. Dutike, Leipzig-Wien 1923.

Daughaday, W. H., H. Jaffe and *R. H. Williams:* J. Clin. Endocrin. *8,* 244, 1948. — *Day, E. M. A.:* M. J. Australia *1948,* 122. — *Day, R.,* and *J. Franklin:*

[2] Die vorliegenden Untersuchungen wurden 1955 abgeschlossen, die Literatur ist bis zu diesem Zeitpunkt berücksichtigt.

Pediatrics *7*, 182, 1951. — *Deane, H. W.*, and *R. O. Greep:* Amer. J. Anat. *79*, 117, 1946. — *Deane, H. W., J. H. Straw* and *R. O. Greep:* Endocrin. *43*, 133, 1948. — *Decio, R.:* Ars Medici, Nr. 10, 1950. — *Debré, R.*, et *G. Semelaigne:* Arch. Méd. Enf. *1925*, 270. — *Desaulles, P., J. Tripod*, und *W. Schuler:* Schweiz. med. Wschr. *1953*, 1088. — *Dingemanse, E., L. G. Huis in 't Veld* and *B. M. de Laat:* J. Clin. Endocrin. *6*, 535, 1946; *12*, 66, 1952. — *Dirscherl, W.*, und *F. Zilliken:* Naturwiss. *31*, 349, 1943. — *Dogherty, T. F.*, and *A. White:* J. Lab. Clin. Med. *32*, 584, 1947.

Eagle, J. F., and *C. U. Lowe:* Meeting of the Society for Pediatric Research, Atlantic City, May 1953. — *Ehrengut, W.*, und *A. Mößner:* Acta Endocrin. *16*, 69, 1954. — *Elliot, T. R.*, and *R. G. Armour:* J. Path. Bact. *15*, 481, 1911. — *Elliot, T. R.*, and *J. Tuckett:* J. Physiol. *34*, 332, 1906. — *Ely, R. S., V. C. Kelley* and *R. B. Reile:* J. of Pediatrics *42*, 38, 1953. — *Emery, J. L., H. B. Stonier* and *H. J. Withely:* Arch. Dis. Child. *27*, 301, 1952. — *Erbslöh, F.:* Klin. Wschr. 1947, 622. — *Evans, H. M.:* Harvey Lect. *19*, 212, 1923/24. — *Eymer, P.*, und *H. Moll:* Dtsch. med. Wschr. *78*, 1376, 1953.

Fanconi, G., und *R. F. Landolt:* Helv. Paed. Acta *4*, 15 und 22, 1949. — *Farquhar, J. W.:* Arch. Dis. Child. *29*, 519, 1954. — *Ferrazini, F.:* Praxis (Bern) *40*, 3, 1951. — *Fibiger, J.:* Virchows Arch. *181*, 1, 1905. — *Finkelstein, H.:* Säuglingskrankheiten. Elsevier Publ., New York-Amsterdam-London-Brussels 1938. — *Forsham, P. H., G. W. Thorn, F. T. G. Prunty* and *A. G. Hills:* J. Clin. Endocrin. *8*, 15, 1948. — *France, N. E.*, and *Cath. A. Neill:* Arch. Dis. Child. *26*, 52, 1951. — *Fukas, M.:* Gynecologia (Basel) *11*, 124, 1947.

Gardner, L. J.: J. Clin. Endocrin. *13*, 941, 1953; Helv. Acta Paed. *9*, 311, 1954. — *Gemzell, C. A.:* Acta Endocrin. *17*, 100, 1954. — *Gemzell, C. A., C. D. van Dyke, C. R. Tobias* and *H. M. Evans:* Endocrin. *49*, 325, 1951. — *Gierke, V.:* Verh. Dtsch. Ges. Path. *23*, 449, 1928. — *Gillman, J.*, and *T. Gillman:* Perspectives in human malnutrition. Grune & Stratton, New York 1951. — *Gleen, E. M.*, and *D. H. Nelson:* J. Clin. Endocrin. et Metab. *13*, 911, 1953. — *Goldzieher, M. A.:* Wien. klin. Wschr. *22*, 809, 1910; Endocrin. *18*, 179, 1934; The adrenal glands. F. A. Davids Co., Philadelphia 1946. — *Gottesman, J. M.*, and *D. Perla:* Proc. Soc. Exper. Biol. Med. *28*, 1022, 1931. — *Graham, B. D., J. L. Wilson, M. V. Tsao, M. L. Baumann* and *S. Brown:* Pediatrics *8*, 68, 1951. — *Grollman, A.:* The adrenals. Williams & Wilkins Co., London-Baltimore 1936.

Hamburger, C.: Acta Endocrin. *1*, 19, 1948. — *Hamilton, H. B.*, and *J. B. Hamilton:* J. Clin. Endocrin. *8*, 433, 1948. — *Hansen, H. G.*, und *E. Schön:* Z. Kinderheilk. *72*, 419, 1953. — *Heard, R. D. H.*, and *H. Sobel:* J. Biol. Chem. *165*, 687, 1946. — *Hechter, O., M. M. Solomon, J. A. Macchi, E. Caspi* and *H. Feinstein:* J. Clin. Endocrin. *12*, 935, 1952. — *Hechter, O., A. Zaffaroni, R. P. Jacobsen, H. Levy, R. W. Jeanloz, V. Schenker* and *G. Pincus:* Rec. Progr. Horm. Res. *6*, 215, 1951. — *Heite, H. J.:* Klin. Wschr. *1949*, 289. — *Hewer, E. E.:* Brit. Med. J. *1*, 138, 1922; *1*, 235, 1923. — *Hills, A. G., P. H. Forsham* and *C. A. Finch:* Blood *3*, 755, 1948. — *Hinsterg, R.*, und *R. Merten:* Chem. Best.meth. im klin. Lab. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1952. — *Hittmair, M.:* Österr. Z. Kinderheilk. *1953*, 286. — *Hoffmann, H.*, und *H. J. Staudinger:* Naturwiss. *9*, 213, 1951; Biochem. Z. *322*, 230, 1951 (a). — *Howard, E.:* Anat. Record 77, 181, 1940. — *Hübener, H. J., E. Hoffmann* und *F. Bode:* Z. Physiol. Chemie *289*, 102, 1952 (a). *Hübener, H. J., G. Meyersheim* und *K. W. Brückel:* Sympos.

über Probleme des HVL-NNR-Systems, S. 101. Freiburg i. Br. 1952. — *Hume, D. M.,* and *G. J. Wittenstein:* 1. Clin. ACTH-Conference, Philadelphia 1950, 134.

Ingle, D. J., G. M. Higgins and *E. C. Kendall:* Anat. Record *71,* 363, 1938; Ann. Int. Med. *35,* 625, 1951.

Jackson, C. M.: Amer. J. Anat. *18,* 75, 1915. — *Jacottet, M.:* Schweiz. med. Wschr. *1951,* 613. — *Jailer, J. W.:* Endocrin. *46,* 420, 1950; Zitiert als persönliche Mitteilung bei Bongiovanni et al., 1954 (b). — *Jailer, J. W., A. S. H. Wong* and *E. T. Engle:* J. Clin. Endocrin. *11,* 186, 1951. — *Jailer, W. C.:* J. Clin. Endocrin. *8,* 619, 1948. — *Jarowsky, Z.,* and *K. Kowalski:* Acta Endocrin. *5,* 157, 1950. — *Jondon, J. C.:* J. Pediat. *28,* 737, 1946; *29,* 696, 1946 (a). — *Jones, J. C.:* Endocrin. *45,* 514, 1949. — *Jores, A.:* Die Nebennieren und ihre Krankheiten. Handbuch der Inneren Medizin. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955. — *Jost, E.:* 4. Symposion der Dtsch. Ges. Endocrin., Bonn 1955.

Keene, M. F. L., and *E. E. Hewert:* J. Anat. Physiol. *61,* 302, 1927. — *Kelley, C. V., S. R. Ely* and *B. R. Raile:* J. Clin. Endocrin. *12,* 1140, 1952. — *Kendall, E. C.:* zit. bei G. W. Thorn: Die NN-Insuffizienz. H. Huber, Bern u. Stuttgart 1953. — *Kenigsberg, S., S. Pearson* and *T. H. McGavack:* J. Clin. Endocrin. *9,* 426, 1949. — *Kern, H.:* Dtsch. med. Wschr. *1911,* 971. — *Kerpel-Fronius, E.:* Acta Med. Hungarica, Tomus II, Fasc. 1. — *King, N. B.,* and *H. L. Mason:* J. Clin. Endocrin. *10,* 479, 1950. — *Kinnuen, O.:* Acta Endocrin. *17,* 226, 1954. — *Kirk, E.:* J. Gerontol. *4,* 34, 1949. — *Klein, R.:* J. Clin. Investig. *30,* 318, 1951; The Ped. Clinics of North America *1954,* 321 (a). — *Klein, R., J. Fortunato* and *C. Papadatos:* J. Clin. Investig. *33,* 35, 1954. — *Klein, R.,* and *J. Hanson:* Pediatrics *6,* 192, 1950. — *Kloos, K.,* und *H. J. Staemmler:* Virchows Arch. *324,* 285, 1953. — *Kölitz, E.,* und *H. Zeisel:* Z. Kinderheilk. *73,* 389, 1953. — *Köttgen, U.:* Mschr. Kinderheilk. *101,* 24, 1953.

Labhart, A.: Schweiz. med. Wschr. *88,* 634, 1953. — *Labhart, A., D. Jenkins* und *P. H. Forsham:* Schweiz. med. Wschr. *1952,* 877. — *Lanman, J. T.:* Pediatrics *11,* 120, 1953; *12,* 62, 1953 (a); Medicine (Baltimore) *32,* 389, 1953 (b). — *Levy, M. S., M. H. Power* and *E. J. Kepler:* J. Clin. Endocrin. *6,* 607, 1946. — *Lewies, R. W.,* and *A. M. Pappenheimer:* J. Med. Res. *34,* 81, 1916. — *Lewis, R. A.,* and *L. Wilkins:* J. Clin. Invest. *28,* 394, 1949. — *Li, C. H., H. M. Evans,* and *M. E. Simpson:* J. Biol. Chemie *149,* 413, 1943. — *Liddle, G. W., P. H. Forsham* and *L. L. Bennet:* J. Clin. Endocrin. *12,* 926, 1952. — *Liebermann, S., L. B. Hariton* and *K. Dobriner:* Fed. Proc. *9,* 196, 1950. — *Long, C. N. H.:* Science *111,* 458, 1950. — *Lowenstein, B. E., A. C. Corcoran* and *J. H. Page:* Endocrin. *39,* 82, 1946.

Marie, J., J. Barbet, S. Hebert, A. Roussel et *F. Horowitz:* Arch. Franç. Pédiat. *9,* 785, 1952. — *Martini, P.:* Klin. Wschr. *1934,* 872; Meth. Therap. klin. Forsch. 1947. — *Mason, A. S.,* and *C. J. Moris:* Lancet *1953,* 116. — *Matson, Ch. F.,* and *B. B. Longwell:* J. Clin. Endocrin. *9,* 646, 1949. — *McAlpine, H. T., E. H. Venning, L. Johnson, V. Schenker, M. M. Hoffmann* and *J. S. Brown:* J. Clin. Endocrin. *8,* 591, 1948. — *McCance, R. A.,* and *E. M. Widdowson:* Arch. Dis. Child. *29,* 488, 1954. — *McCance, R. A.,* and *W. F. Young:* J. Physiol. *99,* 265, 1941. — *McNeill, M.:* Ulster Med. J. *16,* 41, 1947. — *Meyer, L. F.,* und *E. Nassau:* Physiologie und Pathologie der Säuglingsernährung. S. Karger, Basel/New York 1953. — *Meyer, R.:* Arch. Path. Anat. (Virchow) *210,* 158, 1912. — *Migeon, J. C.,* and *I. L. Gardner:* J. Clin. Endocrin. *12,* 1513, 1952. — *Moeri, E.:* Acta Endocrin. *8,* 259, 1951. — *Mulinos, H. G.,* and *L. Pomerentz:*

Amer. J. Physiol. *132,* 368, 1941. — *Murano, G.,* and *P. Angelis:* Pediatrica *61,* 40, 1953. — *Muralt, A.:* Einführung in die prakt. Physiol. Springer, Berlin 1948.

Nelson, D. H., and *L. T. Samuels:* J. Clin. Endocrin. and Metab. *12,* 519, 1952. — *Noack, M.:* Kinderpraxis, Sonderheft *1953,* 107.

Pannain, A., e *G. Cerasuolo:* Arch. di Obstetr. e Ginecol. *1952,* 43. — *Perry, W. F.,* and *H. Chochinov:* Canad. J. of Res. E. *28,* 47, 1950. — *Pfeffer, K. H.,* und *H. J. Staudinger:* Klin. Wschr. *1952,* 307. — *Philipp, E.,* und *M. Soetbeer:* Med. Welt *20,* 301, 1951. — *Pincus, G., O. Hechter* and *A. Zaffaroni* in: Proc. of the second clinical ACTH-Conference. J. R. Mote, The Blakiston Co., Philadelphia 1951, Vol. 1, p. 40. — *Pirie, G. R., M. B. Tor* and *M. R. C. Loud:* Lancet *2,* 513, 1919. — *Prader, A.:* Helv. Paed. Acta *8,* 386, 1953. — *Puck, A., C. Sievert* und *F. W. Meinecke:* Arch. Gynäkol. *182,* 414, 1953.

Randolph, T. G.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. *52,* 20, 1943; J. Allergy *15,* 89, 1944; J. Lab. a. Clin. Med. *34,* 1700, 1949. — *Rappaport, H.:* Klin. Wschr. *1933,* 1774. — *Read, Ch. H., E. H. Venning* and *M. P. Rippstein:* J. Clin. Endocrin. *10,* 845, 1950. — *Recant, L., D. M. Hume, P. H. Forsham* and *G. W. Thorn:* J. Clin. Endocrin. *10,* 87, 1950. — *Robinson, A. M.:* Brit. J. Cancer *2,* 13, 1948. — *Rominger, E.:* Ann. Paediat. *171,* 344, 1948; Schweiz. med. Wschr. *1952,* 411; Pediatria Internazionale, Estratto Vol. 111, Fasc. I, 1952 (a); Mschr. Kinderheilk. *1953,* 101. — *Rotter, W.:* Z. Zellforsch. *34,* 547, 1949; Virchows Arch. *1949,* 316 (a). — *Rubia, M. J., E. Bruck* and *M. Rapoport:* J. Clin. Invest. *28,* 1144, 1949. — *Ruppert, F.:* Z. Exp. Med. *129,* 229, 1952.

Salazar de Sousa, C.: Minerva Pediat. *4,* 156, 1952. — *Saranson, E. L.:* Arch. Path. *35,* 373, 1943. — *Sayers, G.:* J. Clin. Endocrin. *9,* 656, 1949; Physiol. Res. *30,* 241, 1949; Amer. J. Med. *10,* 539, 1951. — *Sayers, G.,* and *M. A. Sayers:* Endocrin. *40,* 265, 1947; Recent Progress in Hormone Research *11,* 81, 1948. — *Sayers, G., A. White* and *C. N. H. Long:* J. Biol. Chem. *149,* 425, 1943. — *Schachenmann, G.,* and *H. U. Zollinger:* Ann. Paediat. *163,* 129, 1944. — *Schäfer, K. H.:* Mschr. Kinderheilk. *1953,* 101. — *Schreier, K.,* und *H. Weiser:* Z. Kinderheilk. *73,* 133, 1953. — *Scribner, B. H.:* Proc. Staff Meet. Mayo Clin. *25,* 209, 1950. — *Seiler, R.:* Z. Kinderheilk. *68,* 209, 1950. — *Selye, H.:* Rec. Progress in Hormone Res. *3,* 244, 1948; The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Acta, Inc. Medical Publishers, Montreal, Canada 1950; Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. G. Thieme, Stuttgart 1953. — *Simpson, M. E., C. H. Li, W. O. Reinhardt* and *H. M. Evans:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *54,* 135, 1943. — *Simpson, S. A., J. F. Tail, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw* and *T. Reichstein:* Experientia *9,* 333, 1953. — *Sprague, R. G., M. H. Power, H. L. Mason* and *H. Cluxton:* J. Clin. Invest. *28,* 812, 1949. — *Sprechler, M.:* Acta Endocrin. *4,* 205, 1950; *6,* 133, 1951. — *Staemmler, H. J.:* Verh. Dtsch. Ges. Pathol. *1953,* 169; Arch. Gynäk. *182,* 521, 1953 (a). — *Starkel, St.,* und *L. Wegtzynowski:* Arch. Anat. u. Physiol. *1910,* 214. — *Staudinger, H. J.,* und *M. Schmeißer:* Hoppe-Seyler's physiol. Chemie *44,* 283, 1948. — *Stieve, H.:* Forschung u. Fortschritt *21/23,* 154, 1947. — *Stone, D.,* and *O. Hechter:* Arch. of Biochem. and Biophys. *51,* 457, 1954. — *Ströder, J., H. Grunhofer* und *L. Heim:* Ann. Paediat. *180,* 52, 1953. — *Ströder, J.,* und *G. Helbig:* Med. Klinik *1954,* 985. — *Ströder, J.,* und *H. Zeisel:* Z. Kinderheilk. *75,* 84, 1954. — *Ströder, J., H. Zeisel* und *E. Kölitz:* Klin. Wschr. *1952,* 980. — *Svendsen, A.:* Acta Paed. Suppl. *1949,* 77. — *Swinyard, C. A.:* Anat.

Rec. *76,* 69, 1940. — *Syndor, K. L., V. C. Kelley, R. B. Raile, R. S. Ely* and *G. Sayers:* Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. *82,* 695, 1953.

Tähkä, H.: Acta Paed. *1951,* Suppl. 81. — *Tähkä, H.,* und *N. Hallmann:* Ann. Med. Fenniae *41,* 141, 1952. — *Talbst, N. B., A. H. Saltzman, R. Wixom* and *J. K. Wolfe:* J. Biol. Chem. *160,* 535, 1945. — *Thieme, W.:* Kinderärztl. Praxis *22,* 435, 1954. — *Thomas, E.:* Beitr. path. Anat. *50,* 283, 1911; Die innersekretorischen Krankheiten des Kindes. F. Enke, Stuttgart 1951. — *Thorn, G. W.:* Nebenniereninsuffizienz. H. Huber, Bern/Stuttgart 1953; J. Clin. Endocrin. *13,* 614, 1953 (a). — *Thorn, G. W.,* and *K. Emerson,* jun.: Ann. Int. Med. *14,* 757, 1940. — *Thorn, G. W., P. H. Forsham, F. T. G. Prunty* and *A. G. Hills:* J. Amer. Med. Assoc. *137,* 1005, 1948. — *Thorn, G. W., F. C. Goetz, D. H. Streeten, J. F. Dingeman* and *W. L. Arons:* J. Clin. Endocrin. *13,* 604, 1953. — *Tonutti, E.:* Z. mikr. anat. Forsch. *50,* 495, 1941; *51,* 346, 1942; Regensburger Jahrbuch f. ärztl. Fortbildung B II, 154, 1951. — *Tudvad, F., H. McNamara* and *H. Barnett:* Acta Paed. *42,* 485, 1953 (a). — *Tudvad, F.,* and *J. Vesterdal:* Acta Paed. *42,* 337, 1953 (Stockh.).

Uehlinger, E. in: A. Hottinger, O. Gsell, E. Uehlinger, C. Salzmann und A. Labhart: Hungerkrankh., Hungerödem, Hungertbc. B. Schwabe, Basel 1948. — *Urban, N.:* Arch. Kinderheilk. *150,* 13, 1955.

Velican, C.: Arch. d'anat. microsc. *37,* 73, 1948. — *Venning, E. H.,* and *V. Kazmin:* Endocrin. *39,* 131, 1946. — *Venning, E. H., J. P. Randall* and *P. Gyorgy:* Endocrin. *45,* 430, 1949. — *Verzár, F.:* Die Funktion der Nebennierenrinde. B. Schwabe & Co., Basel 1939.

Weißbecker, L.: Klinik der Nebenniereninsuffizienz und ihre Grundlagen. F. Enke, Stuttgart 1954. — *Weißbecker, L.,* und *H. J. Staudinger:* Klin. Wschr. *1951,* 59; Arch. exp. Path. u. Pharmak. *214,* 165, 1952. — *Weller, O.:* Klin. Wschr. *30,* 165, 1952. — *Wells, L. J.:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *68,* 487, 1948. — *West, J. R., H. W. Smith* and *H. Chasis:* J. Paediat. *10,* 32, 1948. — *White, F. P.,* and *L. E. Sutton:* Pediatrics *5,* 876, 1950. — *Wilkins, L., R. A. Lewis, R. Klein, J. F. Crigler* jun., *E. Rosenberg* and *C. J. Migeon:* J. Clin. Endocrin. *11,* 1, 1951. — *Wilkins, L., R. A. Lewis, R. Klein* and *E. Rosenberg:* Bull. Johns Hopkins Hosp. *86,* 249, 1950. — *Witschi, E.:* Clin. Endocrin. *12,* 922, 1952. — *Wolfson, W. Q.:* J. Clin. Endocrin. *13,* 125, 1953. — *Wolmann, E.:* Arch. Dis. Child. *27,* 283, 1952.

Zaffaroni, A., and *R. B. Burton:* J. Biol. Chem. *193,* 749, 1951. — *Zander, J.,* und *K. Solth:* Klin. Wschr. *31,* 317, 1953. — *Zeisel, H.:* Mschr. Kinderheilk. *101,* 151, 1953. — *Zeisel, H.,* und *M. Preßler:* Z. Kinderheilk. *72,* 675, 1953; *73,* 615, 1953 (a). — *Zimmermann, W.:* Z. Physiol. Chemie *233,* 257, 1935; *245,* 47, 1936. — *Zimmermann, W., H. V. Anton* und *D. Pontius:* Z. Physiol. Chemie *289,* 91, 1952.